



Title	Chemical Study on Bacterial Endotoxin : Synthesis and Conformational Study of Lipid A and Its Chemically Stable Analogues
Author(s)	劉, 文驥
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41590
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

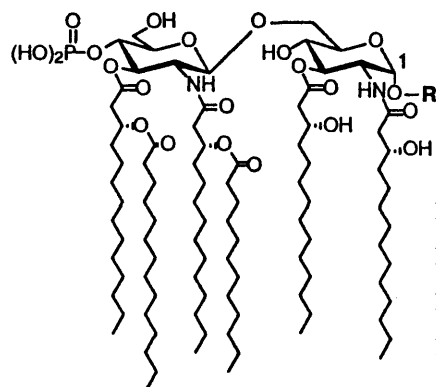
<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

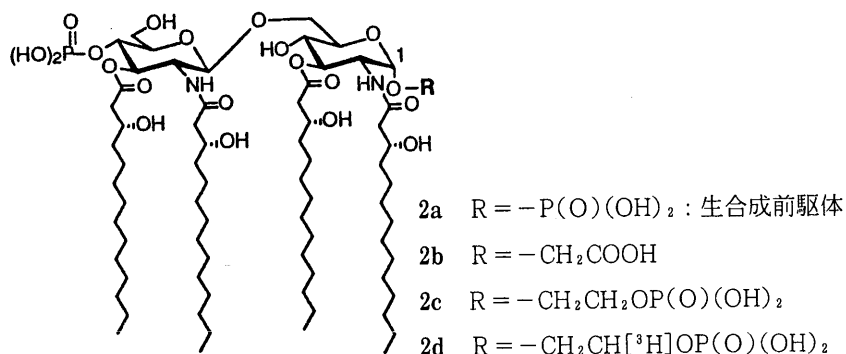
氏 名	劉 文 驥
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 1 4 3 9 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 11 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 理学研究科化学専攻
学 位 論 文 名	Chemical Study on Bacterial Endotoxin: Synthesis and Conformational Study of Lipid A and Its Chemically Stable Analogues (細菌内毒素の化学的研究—その活性部位リピド A と化学的に安定な類縁体の合成ならびに配座解析—)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 楠本 正一 (副査) 教 授 相本 三郎 客員教授 豊島 正

論 文 内 容 の 要 旨

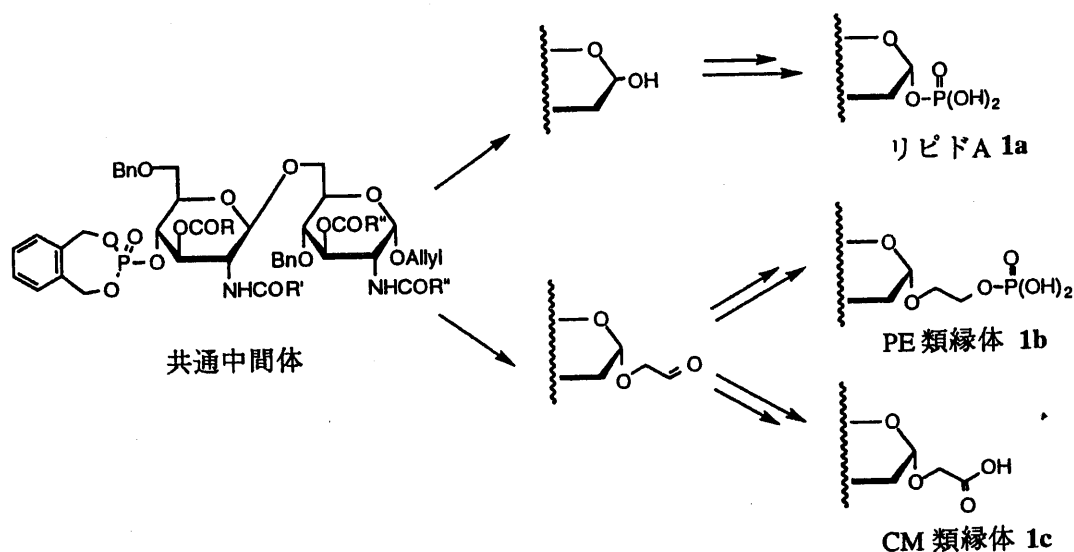
大腸菌やサルモネラ菌などのグラム陰性菌表層に存在するリポ多糖は発熱原性や致死毒性，ならびに出血性組織壊死作用などの毒性を有するが，同時に免疫増強や抗腫瘍などの有益な作用もあわせて持っていることから，化学や生物学的な興味だけではなく，医療への応用の面からも大きな注目を集めてきた。この中のリピド A が活性本体であることがすでに芝・楠本らによる大腸菌型リピド A 1a の全合成によって，疑問の余地なく確定されている。それ以来，生合成前駆体をはじめいくつかの類縁体の化学合成が行われていた。しかし，従来の合成法には多くの段階が必要で収率も満足できるものではなかったため，新しい効率的な合成経路の開発が望まれていた。また，天然型リピド A 1a の 1 位グリコシルリン酸は化学的に不安定であるので，さまざまな研究への利用において問題となってきた。これを安定なホスホノオキシエチル基 (PE) やカルボキシメチル基 (CM) に置き換えた類縁体にもリピド A と同様の生理活性が保持されるという報告をふまえ，申請者は共通の中間体を用いる新しい合成経路を開発し，効率よく天然型リピド A とその化学的に安定な PE や CM 類縁体の合成を行った。



- 1a R = $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$: リピド A
 1b R = $-\text{CH}_2\text{COOH}$: CM 類縁体
 1c R = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$: PE 類縁体
 1d R = $-\text{CH}_2\text{CH}[^3\text{H}]\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$: 放射性標識化 PE 類縁体



本研究では申請者が開発した4,6-*O*-ベンジリデン基の選択的還元開裂法によって生じた4位水酸基をベンジル基で保護した還元末端側糖成分を用い、別途調製したグルコサミン誘導体を糖供与体として縮合することにより、共通の合成中間体となる二糖アリルグリコシドを合成した。さらにイリジウム錯体により脱アリルした後、リン酸化、脱保護を行い、天然型リポドA **1a**を得た。また、二糖アリルグリコシドを酸化開裂してアルデヒド体とし、これを還元、リン酸化してPE類縁体 **1b**を従来よりも少ない反応段階で効率的に合成する経路を完成した。同じアルデヒドをさらに酸化することにより、上記の新しいCM類縁体 **1c**へ導くことができた。



また、リポドAよりも少ない数の脂肪酸残基を有し、リポドAに対するアンタゴニスト活性を示す生合成前駆体についても、同様の経路で相当する化学的に安定な類縁体を合成した。また、活性発現機構の解明のために放射性標識リポドAが望まれていたので、上記の合成経路を用い、高い比活性の放射性標識化PE類縁体を高純度で得ることに成功した。

合成したPEやCM類縁体の生物活性を、人の末梢全血液におけるサイトカイン誘導に関する試験およびリムルス活性試験により評価した。この三種類の化合物 (**1a**, **1b**, **1c**あるいは**2a**, **2b**, **2c**)の生理活性を直接比較した研究は、これが初めてであった。その結果、PEとCM類縁体は天然型とほぼ同じく強い活性を示していることが明らかになった。

また、生合成前駆体型のPE類縁体 **2b**やCM類縁体 **2c**は天然型 **2a**とほぼ同等の強さのアンタゴニスト活性を有していたので、天然型の溶液配座と比較しながらそれらの類縁体のミセル重水溶液中での分子配座をNMRスペクトル情報に基づいて、分子力場計算により解析した。両類縁体は生合成前駆体と同様に自己会合していることが明らかになり、アンタゴニストに共通な配座を見出すことができた。

この合成研究によってリポドAとその化学的に安定な類縁体をダイバージェントな合成経路によって、11あるいは12段階の反応を経て20%以上の全収率で得ることに成功した。これによって構造の明確な、高純度のリポドAやその誘導体が化学合成で容易に入手できるようになったので、精密な活性研究が可能になった。

論文審査の結果の要旨

エンドトキシンの活性本体である糖脂質リピドAと、その活性を保持した構造類縁体を高純度に効率よく合成する経路を完成し、その経路を応用して待望久しかった放射性標識体の合成をも達成した。これはリピドA自身の生物機能研究ならびに関連する複合糖質の合成分野に大きく貢献する成果であり、博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。