



Title	Synthesis, Designed Assembly, and Biological Activity of Heparin Fragments Responsible for Binding to Platelets
Author(s)	越田, 周平
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/41946">http://hdl.handle.net/11094/41946</a>
DOI	
rights	

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

氏 名	越 田 周 平
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 1 5 0 1 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 1 年 1 2 月 1 4 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	Synthesis, Designed Assembly, and Biological Activity of Heparin Fragments Responsible for Binding to Platelets (血小板結合に関与するヘパリン部分構造の合成と集合化ならびに生物活性に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 楠 本 正 一 (副査) 教 授 長 谷 純 宏 客員教授 豊 島 正 助教授 隅 田 泰 生

## 論 文 内 容 の 要 旨

抗血液凝固剤として広く用いられている硫酸化多糖ヘパリンは血液中の血小板とも結合し、臨床治療上問題となる副作用を誘導する。不均一な糖高分子であるヘパリン中の特定の二糖単位 *O*-(2-deoxy-6-*O*-sulfo-2-sulfoamino- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-*O*-sulfo- $\alpha$ -L-idopyranosyluronic acid (**1**) が血小板との結合に大きく関与することが明らかにされ、さらに **1** が多数存在すれば結合能が高くなる、いわゆるクラスタリング効果の存在も示唆されていた。また、ヘパリン中のアンチトロンビンIII結合部位の五糖も血小板結合能を有することが最近新たに明らかになった。本研究はヘパリンと血小板の相互作用を分子レベルで理解することを目的として行ったものである。

クラスタリング効果を系統的に調べるために、まず **1** を複数個含む化合物を合成した。私がそれまでに行っていた合成研究を発展させて、**1** を tail-to-tail 型に 2 単位または 3 単位連結した化合物、および head-to-tail 型に 2 単位連結した化合物の合成を完成させた。

その際に用いた合成戦略は、硫酸基を持たない基本二糖の集合体をまず形成した後に硫酸化や脱保護を行うものであったため、より分子量の大きな、様々な構造の集合体の合成には適していなかった。そこで、より効率的に **1** を集合化する方法を検討した。硫酸化二糖 **1** の還元末端側にもう一残基の別の糖を結合させた三糖を合成し、その還元末端を用いてフェニレンジアミンを有するリンカーと還元アミノ化を行ったところ、硫酸エステルなどを損なわずに 1 段階で硫酸化糖を集合化させることができた。そして実際に、**1** を複数個集合させた 3 種の化合物の合成に成功した。この方法は、ヘパリンの部分構造に限らず種々のオリゴ糖の集合化にも応用することができる一般性のある手法である。

次いで、合成した化合物の血小板結合能を調べた。放射標識ヘパリンを用いた結合阻害実験から、複数個の **1** の集合によるクラスタリング効果を確認することができた。さらに、複数存在する二糖単位 **1** の間の空間的關係が結合活性に影響をおよぼすことも明らかにした。

アンチトロンビンIII結合性五糖中にある血小板結合部位を決定するために、その部分構造に相当する 3 種の硫酸化オリゴ糖、およびその類縁体を合成した。それらの合成化合物の活性測定から、五糖中の還元末端側三糖に血小板結

合部位があることを新たに示すことができた。

以上の研究から、本論文ではヘパリン-血小板相互作用におけるヘパリン側の構造特異性を明らかにすることができた。本論文の研究に基づいて、近い将来にヘパリンと血小板の相互作用が分子レベルで理解されることが期待される。

### 論文審査の結果の要旨

越田君は不均一な硫酸化多糖ヘパリンの血小板への結合とその活性化に着目し、弱い結合性を示す部分構造二糖を合成的に効率よく集合させて、強い結合能が発現することを示すとともに、強い結合能を有する新しい硫酸化三糖構造を証明して、ヘパリンの血小板結合に関わる構造要因の解明と糖鎖の機能研究に大きく寄与した。よって本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。