



Title	大腸菌Re型リポ多糖およびその類縁構造の全合成と生物活性に関する研究
Author(s)	吉崎, 弘明
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42538
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 よし ぎ 崎 ひろ あき

博士の専攻分野の名称 博 士 (理 学)

学 位 記 番 号 第 1 5 9 6 9 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 13 年 3 月 23 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 大腸菌 Re 型リポ多糖およびその類縁構造の全合成と生物活性に関する研究

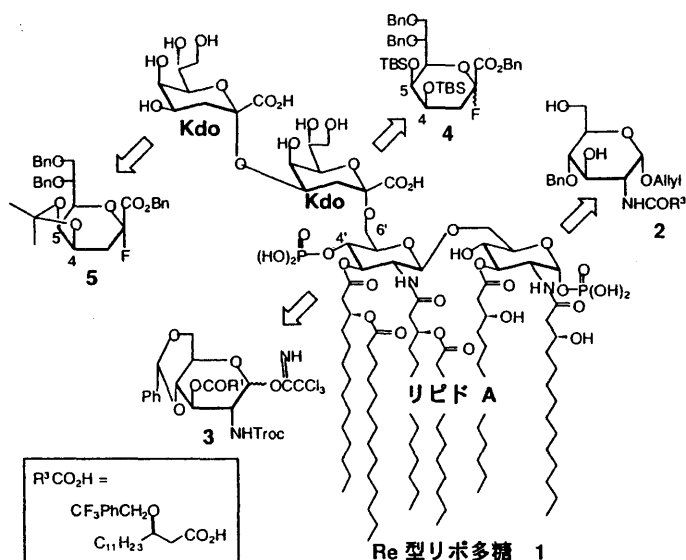
論 文 審 査 委 員 (主査)
教 授 楠 本 正 一(副査)
客員教授 豊島 正 (ペプチド研究所) 教 授 村 田 道 雄

論 文 内 容 の 要 旨

大腸菌などのグラム陰性菌の細胞表面には、高等動物の免疫応答を活性化する作用を持つリポ多糖が存在し、その糖脂質部分（リポド A）がこの作用の活性本体である。大腸菌 Re 変異株が産生する Re 型リポ多糖 1 は、二残基の特異な酸性糖（Kdo）とリポド A によって構成されており、これがほとんどのリポ多糖に含まれる基本骨格に相当する。グラム陰性菌の細胞壁外膜はリポ多糖の会合体によって形成されているが、リポド A 部分だけで膜を形成している細菌が存在しないことから、細胞壁形成に 1 の構造が重要であると考えられている。また、天然から得られる Re 型リポ多糖は、リポド A に比べて上記の作用が強いことが報告されているものの、含まれる不純物の影響が懸念されてきた。本研究では、合成化学的にも極めて魅力的な複雑な構造を有する Re 型リポ多糖の全合成を初めて達成し、純粋な試料を用いることによって菌体由来物の影響を全く受けない生物活性を知ることによって成功した。

Re 型リポ多糖 1 の四糖構造の構築には、類縁体合成にも容易に展開できる経路を選び、還元末端側に当たる D-グルコサミン誘導体 2 に適切に修飾した 3 つの糖供与体 3、4、5 を位置および立体選択的に順次縮合して行った。

この合成を達成するためには、Kdo 供与体を用いたグリコシル化を α -選択的に行うことが重要であるが、この合成に適した方法は存在していなかった。そこで、種々の Kdo 供与体を調製し、Kdo の 4, 5 位水酸基の保護基による立体的な効果を利用することによってグリコシル化の立体選択性を制御することに成功して、Kdo の α -グリコシドを高収率で形成することを可能にした。



験時間の短縮を実現することができた。グルコサミン二糖に対する Kdo の二段階のグリコシル化は、上で述べた二種の Kdo 供与体を用いていずれも位置および立体選択的に行って、望む四糖構造を好収率で得ることに成功した。化学的に最も不安定なグリコシル位のリン酸基を最後に導入したのちに接触還元によってすべてのベンジル系保護基を除去した。得られた粗製の生成物を、リポ多糖およびリピド A 関連化合物の精製のために改良した液-液分配カラムクロマトグラフィー法によって精製して、高純度な Re 型リポ多糖 1 の初めての全合成を総段階数 23、総収率 0.9 % で達成した。

この全合成の経路を応用することによって、1 から 1 残基の Kdo を欠く構造、その 4'-O-デホスホ体、さらにリピド A にリン酸化された Kdo が 1 残基結合したインフルエンザ菌由来リポ多糖アシル類縁体の合成を行った。

化学合成によって得られた高純度の Re 型リポ多糖との比較によって、従来用いられていた細菌由来の天然 Re 型リポ多糖は、やはり菌体由来の他の成分を含むこと、そのために本来のものより強い活性を示すことが明確に証明できた。さらに、化学合成によって初めて入手が可能になった種々の部分構造の活性の比較から、リピド A に結合する Kdo の数が増すほど、免疫増強活性が強くなることが明らかになった。さらに、均一な化合物を用いた会合状態の解析も可能になり、このような複合糖質の研究に合成化学の立場から大きく寄与した。

論文審査の結果の要旨

本論文は細菌表層成分であるリポ多糖ならびにその関連構造の初めての化学合成について述べたものである。特異な糖成分を含むその複雑な四糖構造を、多くの問題を解決しつつ構築したこの成果は、合成化学的にきわめて優れたものであるのみならず、その真の生物活性を初めて明らかにし、関連複合糖質群の物理化学的性質の研究にも道を開いて、幅広い分野の研究に大きく寄与するものである。よって博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。