The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

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

【30】

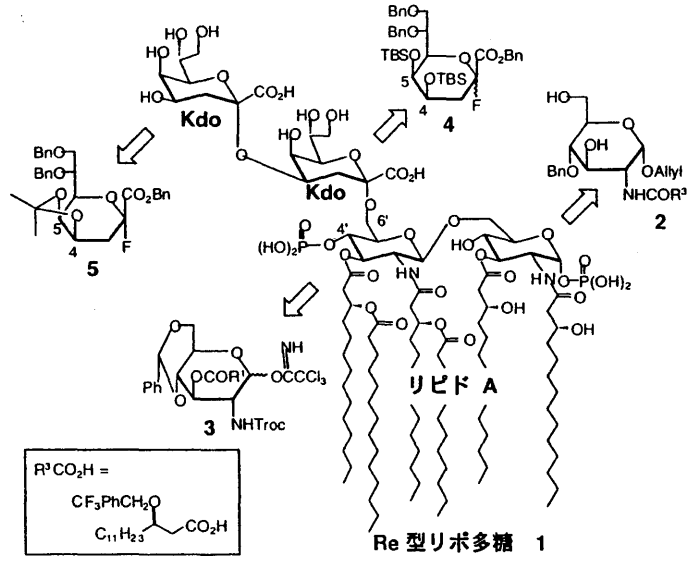
氏　　名	吉　崎　弘　明（よし ざき ひろ あき）
博士の専攻分野の名称	博　士（理　学）
学　位　記　番　号	第　15969　号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 理学研究科化学専攻
学　位　論　文　名	**大腸菌Re型リポ多糖およびその類縁構造の全合成と生物活性に関する研究**
論文審査委員	（主査） 教　授　楠本　正一 （副査） 客員教授　豊島　　正（ペプチド研究所）　　教　授　村田　道雄

論文内容の要旨

大腸菌などのグラム陰性菌の細胞表層には、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（リピド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）とリピド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、リピド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、リピド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。



次に、3-ヒドロキシ脂肪酸の水酸基の保護に適した酸化に強い4-(トリフルオロメチル) ベンジル基を見出した。リピドAのグルコサミン二糖構造の構築には、固体触媒をグリコシル化に用いる検討を行い、実験操作の簡略化と実

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。