

Title	Efficient Synthesis by Affinity Separation and Functional Study of Glycoconjugate Lipid A and Its Analogues
Author(s)	深瀬, 嘉之
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43575">https://hdl.handle.net/11094/43575</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

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

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

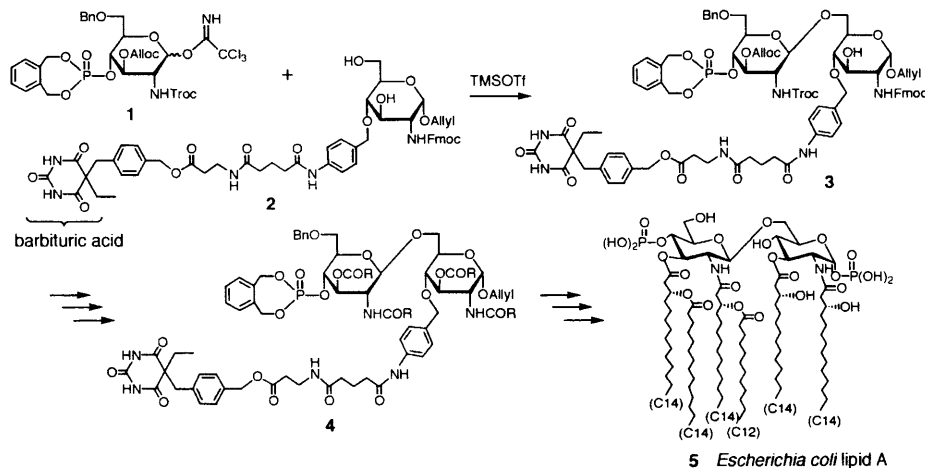
Osaka University

氏名	深瀬嘉之
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第16595号
学位授与年月日	平成13年12月27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	Efficient Synthesis by Affinity Separation and Functional Study of Glycoconjugate Lipid A and Its Analogues (免疫増強活性複合糖質リピドAとその類縁体のアフィニティー分離法を利用した効率的な合成と機能の研究)
論文審査委員	(主査) 教授 楠本 正一  (副査) 教授 長谷 純宏 教授 豊島 正 助教授 深瀬 浩一

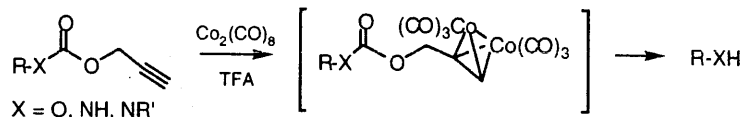
## 論文内容の要旨

グラム陰性菌の細胞表面に存在するリポ多糖は、マクロファージ等に作用して生体の防御機構を活性化する種々のメディエーターの産生を促し、多彩な生物活性を示す。リポ多糖の活性本体がリン酸化糖脂質リピドAであること、リピドA中のアシル基の構造や数が生物活性に大きな影響を及ぼすことがすでに見いだされている。申請者はアシル基の重要性を系統的に明らかにするための合成研究を行って、アシル鎖長がリピドAの生物活性発現に決定的な役割を果たすことをすでに明らかにした。本研究では活性発現に必要な三次元的な構造要因と、特にそれに対するアシル基の役割を明らかにするために、種々のアシル基を有するリピドAの合成を行った。

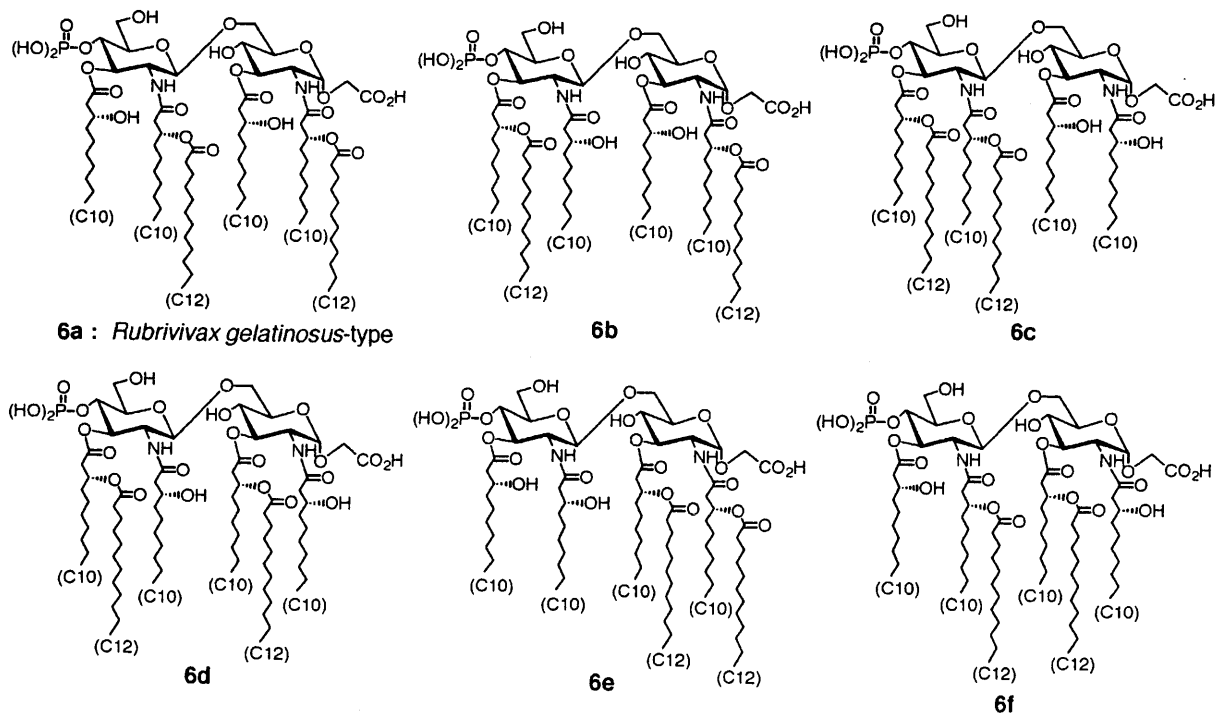
まず、合成の効率化を目指して、固相-液相ハイブリッド法について検討した。バルビツール酸とその人工レセプターとの親和性を利用したアフィニティー分離法を利用することによって合成各段階での精製を極めて容易にし、リピドAを極めて効率的に合成することができた。すなわち、バルビツール酸部をリンカーを介して糖受容体の4位に結合させた2と糖供与体1をTMSOTfを用いて縮合して、アフィニティー精製を行うことによって二糖3を高収率で得た。続いてこの二糖3の水酸基ならびにアミノ基の脱保護とアシル化を順次行って、アシル基の全てそろった4を得た。4のリンカーを切断後、1位 Allyl 基の除去、リン酸化、接触還元による脱保護を行うことにより、目的の大腸菌型リピドA 5を合成した。



このように、アフィニティー分離法を用いる合成がリピドAのような複雑な糖脂質の合成にも有効なことを示すことができたが、中間体の保護基の選択的除去に不十分な点があったので、より高い選択性で脱保護が可能な新しい保護基を求めて検討を行い、プロパルギルオキシカルボニル基 (Proc) 基が水酸基およびアミノ基の保護基として優れていることを見いだした。Proc 基は TFA 等の酸性条件に対して安定であるが、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  を作用させてアルキン-コバルト錯体へと導くと TFA によって容易に除去された。



続いてこの Proc 基とアフィニティー分離法による合成法を組み合わせることで実際に種々のリピドA類縁体の合成を行った。化学的に不安定な1位リン酸基をカルボキシメチル基に置換した類縁体 (CM-類縁体) を選んで、それぞれ2残基のヒドロキシ酸とアシルオキシ酸を含むアシル化パターン異なる6種類の化合物 (6a-f) を合成した。アリルグリコシド部の酸化開裂で得たカルボキシメチル基をベンジルエステル化した糖受容体と、3位水酸基を Proc 基で保護した糖供与体を用いてバルビツール酸の認識による精製を利用して合成を進めた後、接触還元によってリンカーの切断と脱保護を同時に行って、それぞれの目的物を得た。内毒素活性を有することが知られている *Rubrivivax gelatinosus* 型リピドAのCM-類縁体 6a だけが IL-6 および TNF- $\alpha$  誘導活性を示し、非天然型の 6e と 6f はリポ多糖の内毒素活性を阻害することが分かった。このようにアシル化パターンによって活性が、内毒素活性、アンタゴニスト活性、さらには不活性へと変化することを明確に示した。



#### 論文審査の結果の要旨

本論文はアフィニティー分離法に基づく複合糖質リピドA誘導体の新しい合成と、構造類似体の生物活性について述べたものである。小分子間の特異的な結合相互作用を、目的化合物の選択的分離に活用することによって、複雑な構造の多段階合成を極めて効率的に実現し、それによってリピドAの活性発現に必要な構造要因解析の道を開いた成果は博士(理学)の学位論文として十分価値あるものと認める。