



Title	Insight into unprecedented glycosyl donors with unprotected sulfate groups for the synthesis of chondroitin sulfate
Author(s)	満保, 章泰
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76384
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論文内容の要旨

氏 名 (満保 章泰)

論文題名

Insight into unprecedented glycosyl donors with unprotected sulfate groups for the synthesis of chondroitin sulfate
(無保護硫酸基を持つ新規な糖供与体の反応性の考察とそれを用いたコンドロイチン硫酸の合成)

論文内容の要旨

硫酸基が特異的に結合した糖鎖、すなわちコンドロイチン硫酸(CS)等の硫酸化糖鎖(GAG)は、細胞の分化や細胞接着など生命の維持に不可欠である。GAGの活性発現は、その硫酸化様式により変化するため、生理活性が発現する詳細な機構の解明には、硫酸化位置を自在に制御した硫酸化糖鎖の化学合成法が必要である。

従来のGAGの合成では、全合成の終盤に硫酸基を導入するため、その導入効率や副反応が問題となっていた。特に糖鎖水酸基の反応性は、糖鎖が長くなるほど低下し硫酸化収率に影響する。また、合成ルートを決めると特定の硫酸化様式しか合成できず、自在に多様な硫酸化様式を調製できないなど効率性に問題があった。これらは、遊離硫酸基存在下でのグリコシル化反応が困難と思われていたために実施されてきた合成法で、新規法はないと思われていた。

本研究では、遊離硫酸基の求核能を考察し、無保護硫酸基を有する糖供与体、受容体を用いてグリコシル化反応をおこなう新規な硫酸化糖鎖合成法を検討することにした。遊離の硫酸基存在下でグリコシル化反応が進行するためには、遊離硫酸基は、グリコシル化反応には関与せず安定に存在し、そして水酸基のみがアノマー炭素に求核攻撃をする必要がある。これは、アニオン性の硫酸基存在下でカチオンを生じさせ、水酸基と反応させる非常にチャレンジングな反応である(Figure 1)。この方法であれば、合成の初期段階で反応性のよい水酸基をもつ単糖、二糖に効率的に硫酸化がおこなえる。また、硫酸化様式の違うビルディングブロックを調製しておき、それらの連結の組み合わせを可変して糖鎖伸長、続いて脱保護をおこなうことで様々な硫酸化様式をもつコンドロイチン硫酸が高効率に合成できると考えた。



Figure 1 Mechanism of glycosylation reaction with sulfated building blocks

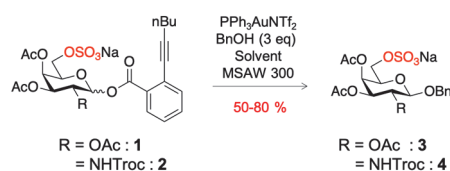


Figure 2 Model glycosylation reaction

本研究では、まず遊離硫酸基を6位に有する単糖供与体**1**、**2**を用いてグリコシル化反応をおこなった。種々検討した結果、グリコシル化反応は、期待どおり効率よく進行し、6位の遊離硫酸基よりも、2位アセチル基の隣接基関与によってβ選択的なグリコシド体**3**を与えた(Figure 2)。同様に窒素官能基をもつ供与体**2**でも生成物を立体選択的に与えた。これは遊離硫酸基を有する糖での世界初のグリコシル化反応である。このグリコシル化反応の中間体の構造については、エネルギー計算をおこない6位硫酸基と2位アセチル基のアノマー炭素への相互作用について考察した。その結果、実験結果同様にアセチル基がグリコシル化反応の立体制御に隣接基関与を示唆するものとなった。

また、この反応を用いて様々なCSの合成をおこなった。2糖ビルディングブロックを調製後、グリコシル化反応により糖鎖伸長をおこない、その後の脱保護によって4糖からなるコンドロイチン硫酸の立体選択的合成を達成した

(Figure 3)。グリコシル化反応の効率や、グリコシル化反応後の最終生成物への変換の効率などを従来法と比較したところ、グリコシル化の収率については遊離硫酸基を持たない従来の反応と同程度の収率であった。また、その後の脱保護については今回の合成法の方が従来法に比べて少ないステップでかつ高い収率で得られることが判明した。本研究では、この方法で、硫酸化6糖の合成や硫酸基が2つ以上もつCS骨格の合成にも成功した。今回開発した方法は、従来法の問題を解決する手法であり、今後、従来法と併用することで、自由自在に硫酸化糖鎖の合成が可能となり、様々な生命現象の理解に貢献できると考えている。

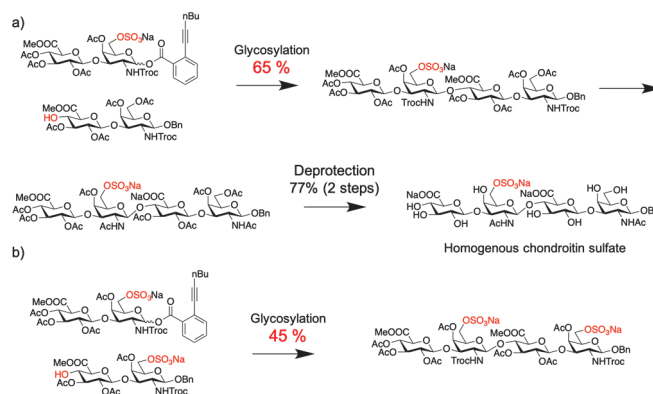


Figure 3 Synthesis of chondroitin sulfate

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (満保 章泰)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	梶原康宏
	副 査	教授	深瀬浩一
	副 査	教授	北 條 裕 信
論文審査の結果の要旨			
満保章泰氏の博士論文「Insight into unprecedented glycosyl donors with unprotected sulfate groups for the synthesis of chondroitin sulfate（無保護硫酸基を持つ新規な糖供与体の反応性の考察とそれを用いたコンドロイチン硫酸の合成）」という題目で審査をおこなった。 コンドロイチン硫酸(GlcA-GalAc2 糖の繰り返し)は細胞の分化や細胞接着など種々の重要な生命現象に関わっている。コンドロイチン硫酸は天然物を精製して得ることができるが、天然品は糖鎖水酸基に結合している硫酸基の位置が不均一なため、どの硫酸基が機能発現に重要であるかを明確にすることができない。満保氏は任意の位置に硫酸基を持つコンドロイチン硫酸を得るため、その効率的な化学合成法を開発してきた。彼の合成法の特徴は、糖鎖骨格に遊離の硫酸基を持ったまま糖鎖を構築することにある。この方法を実現するためには、グリコシル化条件下で遊離の硫酸基が反応に関与しないことが必要である。実際に反応を行うと、硫酸基が影響を与えることなく 2-アセチル基の隣接基関与により β-選択的にグリコシル化が進行することを見出した。 さらには、硫酸基をナトリウム塩として保護することにより、実質的には遊離硫酸基を持つ糖供与体を用いても、従来の、i) 合成の最終段階で硫酸基を導入、ii) 保護硫酸基を使用、という硫酸化糖合成と比較しても遜色ない収率でグリコシル化が行えることを見出した。 また、この研究では、前述のナトリウム塩に加え、リチウム、アンモニウム塩、バリウム塩などを形成したグリコシル供与体を合成、実験するとともに分子軌道計算をおこない、その結果を考察した。この検討では、ナトリウム、リチウムが硫酸基の保護基のような機能をしていることを示した。 そして、これら成果をもとに、硫酸基が 1-2 個結合した硫酸化糖鎖の合成をおこなった。この場合、グリコシル結合は β 1-4 結合で難しい反応であるが、本手法は一般的な方法と遜色ない反応性を示すことを見出した。 さらには、硫酸基をもつ最大 6 糖の合成や、各保護基の脱保護が効率よくおこなえ、従来法よりも効率的であることを示した。 上記の成果は、糖質化学、硫酸化糖鎖、糖鎖生物学の研究分野において非常に有用で高く評価できる。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。			