

氏名	BAI SHIMING		
授与学位	博士(工学)		
学位記番号	博乙第30号		
学位授与年月日	平成27年9月4日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項		
学位論文題目	Synthesis of sulfated alkyl glucopyranans by ring-opening copolymerization of anhydro glucose derivatives and anti-HIV mechanism (無水グルコース誘導体の開環重合による硫酸化アルキルグルコピラナンの合成と抗HIVメカニズム)		
論文審査委員	主査 教授	吉田	孝
	准教授	菅野	亨
	准教授	服部	和幸
	准教授	佐藤	利次
	教授	阿部	良夫

## 学位論文内容の要旨

無水糖モノマーの開環重合は高分子量で立体規則性の糖鎖を収率よく得ることができる優れた方法である。当研究室では、種々の無水糖誘導体の開環重合によって立体規則性糖鎖を合成し糖鎖構造と抗ウイルス性などの生理活性との関係を研究している。本研究では疎水性表面に親水性糖鎖を固定可能な長鎖アルキル鎖を持つ無水グルコースモノマーを合成し開環重合によって長鎖アルキル鎖を持つ糖鎖を合成した。さらに硫酸化を行い抗HIV性を調べるとともに生理活性メカニズムを表面プラズモン共鳴装置(SPR)、光散乱測定装置などを用いて調べた。

2, 3, 4-tri-O-benzyl-1, 6-anhydro- $\beta$ -D-glucopyranoseと長鎖アルキル鎖を持つ2, 4-di-O-benzyl-3-O-octadecyl-1, 6-anhydro- $\beta$ -D-glucopyranoseの2つの無水糖モノマーを合成し、PF<sub>5</sub>触媒、10<sup>-5</sup>mmHg、-60℃で単独重合および共重合を行った。長鎖アルキル鎖を持つモノマーの重合性は高く、単独重合では91.8%の高い収率で対応するベンジル化糖鎖が得られることを見出した。また、無水グルコースモノマーとの共重合では種々の割合で長鎖アルキル鎖を持つグルコースユニットが導入された立体規則性のベンジル化糖鎖が収率よく得られた。液体アンモニアと金属ナトリウムによりベンジル基を還元して水酸基に再生させた。構造は高分解能NMR装置によって解析した。次に糖鎖をDMSOに溶かしピペリジン硫酸によって硫酸化を行い長鎖アルキル鎖を持つ硫酸化糖鎖とした。

抗HIV活性の測定はMTT方法によりMT-4細胞を用いて活性評価を行った。その結果、0.05~1.25 $\mu$ g/mlという高い抗HIV性を持つことが分かった。分子量の低い長鎖アルキル鎖を持つ硫酸化糖鎖も高い活性を示したことから疎水性の長鎖アルキル鎖もHIVに相互作用をして高い抗HIV性を示したと推測した。一般に硫酸化糖鎖はHIVと静電的相互作用をして抗HIV性を発現すると考えられるので、表面プラズモン共鳴装置を用いて、ポリリジンウイルス表皮タンパク質のモデル化合物として相互作用を定量的に測定した。その結果、高い結合速度定数 $ka=8.1 \times 10^4$ 1/Msと低い解離速度定数 $kd=3.7 \times 10^3$ 1/Sを示しポリリジンと強く相互作用することを明らかにした。光散乱測定装置(DSL)を用いて粒子径とゼータ電位測定を行ったところ、高い硫酸化度の糖鎖はポリリジンと相互作用し粒子径は大きくなりゼータ電位もマイナスを示し、ポリリジンと強く相互作用していることが分かった。長鎖アルキル鎖の役割はリボソームをHIVのモデルとして表面プラズモン共鳴装置を用いて現在検討を続けている。

## 論文審査結果の要旨

無水糖モノマーの開環重合は高分子量で立体規則性の糖鎖を収率よく得ることができる優れた方法である。本研究では長鎖アルキル鎖を持つ無水グルコースモノマーを合成し開環重合によって長鎖アルキル鎖を持つ糖鎖を合成した。さらに硫酸化を行い抗HIV性を調べるとともに生理活性メカニズムを表面プラズモン共鳴装置 (SPR)、光散乱測定装置などを用いて調べるとともに、長鎖アルキル鎖の抗ウイルス性に対する役割を推定した。

トリベンジル化無水グルコースモノマーと3位に長鎖アルキル鎖を持つジベンジル化無水グルコースモノマーを合成し、PF<sub>5</sub>触媒、10<sup>-5</sup>mmHg、-60℃で単独重合および共重合を行った。長鎖アルキル鎖を持つモノマーの重合性は高く、単独重合では91.8%の高い収率で対応するベンジル化糖鎖が得られることを見出した。共重合では種々の割合で長鎖アルキル鎖を持つグルコースユニットが導入された立体規則性のベンジル化糖鎖が収率よく得られた。脱ベンジル化、硫酸化を行い長鎖アルキル鎖を持つ硫酸化糖鎖とした。この硫酸化糖鎖は0.05~1.25µg/mlという高い抗HIV性を持つことが分かった。SPR装置によりポリリジンと強く相互作用することを明らかにした。さらにリボソームを用いてDSLによる粒子径測定、ゼータ電位測定により長鎖アルキル鎖はリボソームに取り込まれていると推定した。

これらの成果は国際専門学術誌に総合論文として掲載された。本研究の成果は博士論文として必要な事項をすべて満たし、かつ研究の発展性も期待できる。よって、申請者は北見工業大学博士 (工学) の学位を授与される資格があると審査委員会は認めた。