

| | | | |
|---------|---|----|----|
| 氏名 | DAVAANYAM BUDRAGCHAA | | |
| 授与学位 | 博士(工学) | | |
| 学位記番号 | 博甲第145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1項 | | |
| 学位論文題目 | Ring-opening Copolymerization of 1,6-Anhydro Galactomannose and Mannose Monomers into Galactomannans with Potent Anti-HIV Activity (開環重合による高い抗ウイルス性を持つ合成ガラクトマンナン) | | |
| 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

ガラクトマンナンは天然の豆などに含まれる糖鎖で 1,4- β -マンナンの主鎖で、6 位からガラクトースが分枝している構造を持っている。当研究室では無水糖誘導体の開環重合によって得られる立体規則性糖鎖の構造と生理活性との関係を調べ糖鎖の医用材料化について研究開発を行っている。これまでに天然ガラクトマンナンの構造解析を行い、さらに硫酸化すると高い抗 HIV 性を示すことを見出した。一方で、無水糖類の開環重合では構造明確な立体規則性糖鎖を得ることができる。本研究では 1,6-無水マンノースの 2 位と 3 位をジベンジル化後、4 位にガラクトース導入しベンジル化した新規無水二糖モノマー(LMGABE) を合成した。この新規二糖モノマーの開環重合および 2, 3, 4-トリベンジル化 1, 6- α -D-マンノースモノマー(LMTBE)との共重合を行い、合成ガラクトマンナンを得ることが出来た。さらに硫酸化を行い抗 HIV 性および生理作用メカニズムについて検討した。

これまでに無水二糖モノマーの開環重合の例は少ない。無水二糖モノマーからは分枝構造を持つ糖鎖を得ることが出来るので、構造と生理活性との関係を調べるのに有効である。1, 6-anhydro-2, 3-di-O-benzyl-4-O-(2', 3', 4', 6'-tetra-O-benzyl- α -D-galactopyranosyl)- β -D-mannopyranose の PF₅ による単独重合では高い収率で対応するポリマーを与えることが分かった。1, 6-anhydro-tri-O-benzyl- β -D-mannopyranose との共重合では、液体アンモニア中、Na による脱ベンジル化を行い、4 位にガラクトースが分枝したガラクトマンナンを得た。600 MHz 高分解能 NMR、比旋光度、IR 測定などにより構造解析を行った。分子量はクロロホルム又は水系 GPC により測定した。ペペリジン-N-スルホン酸を使って硫酸化を行い、抗ウイルス性及び生理活性を調べた。数平均分子量 4.0 x 10³ から 7.5 x 10³、比旋光度+45.6 から+88.7 の硫酸化ガラクトマンナンを合成することが出来た。

硫酸化ガラクトマンナンは標準と同程度の高い抗HIV性を示すことを見出した。ウイルスモデルペプチドとしてポリリジンを用いて、SPR光散乱による粒径測定およびゼータ (ζ) 電位測定等の測定結果から、ポリリジンと硫酸基との静電的相互作用によって抗HIV性が発現していると考えた。またガラクトース分枝の割合が少なくなると、抗HIV性は高くなりポリリジンとの相互作用も強くなる傾向であった。

論文審査結果の要旨

無水糖類の開環重合は構造明確で高分子量の立体規則性糖鎖を得ることができる優れた方法である。当研究室ではこれまでに多くの無水糖類の重合性と糖鎖の構造と生理活性との関係を研究してきた。申請者は1,6-無水マンノースの2位と3位をジベンジル化後、4位にガラクトースを導入した新規ベンジル化無水二糖モノマー(LMGABE)を合成し、この新規二糖モノマーの開環重合性および2,3,4-トリベンジル化1,6- α -D-マンノースモノマー(LMTBE)との共重合によりガラクトースの枝の割合が異なるガラクトマンナンを合成を行った。さらに硫酸化を行い抗HIV性および生理作用メカニズムについても検討した。

これまでに無水二糖モノマーの開環重合の例は少ないが、今回合成したマンノースとガラクトースからなる無水二糖モノマーはPF₅による単独重合、共重合により高い収率で対応するポリマーを与えることが分かった。脱保護、硫酸化を行い4位にガラクトースの枝を持つ硫酸化ガラクトマンナンの合成に成功した。600 MHz高分解能NMR、比旋光度、IR測定などにより構造解析を行い、モデルペプチドとしてポリリジンとの相互作用を表面プラズモン共鳴、動的光散乱、ゼータ(ζ)電位測定などにより測定したところ、ガラクトース分枝の割合が少なくなると、抗HIV性は高くなりポリリジンとの相互作用も強くなることを見出し、硫酸基の(-)電荷とポリリジンのアミノ基に由来する(+)電荷による静電的相互作用によって抗HIV性が発現していると推定できた。

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、かつ学会での発表も行っている。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。