

氏名	SONG WEI YUE		
授与学位	博士(工学)		
学位記番号	博甲第192号		
学位授与年月日	令和3年3月19日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項		
学位論文題目	Elucidation of anti-HIV mechanism of sulfated glycodendrimers and alkyl oligosaccharides (硫酸化アルキルオリゴ糖鎖および糖鎖デンドリマーの抗HIVメカニズムの解明)		
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	宮崎 健輔	
	教授	新井 博文	

学位論文内容の要旨

硫酸化糖鎖、アルキルオリゴ糖鎖は硫酸基による(-)電荷とウイルス表皮タンパク質の(+)電荷との静電的相互作用によって抗HIV性を発現する。しかし、抗ウイルス性メカニズムについては完全には解明されていない。本論文では、未解明なクラスター効果および長鎖アルキル鎖の影響について研究を行った。

これまでに当研究室では硫酸化糖鎖の抗HIV性メカニズム解明の研究において、硫酸基のクラスター効果の影響が大きいことを発表した。硫酸化オリゴ糖鎖自身の抗HIV性は低いが、デンドリマー構造にすることでクラスター効果が発現し、世代数が大きいほど抗HIV性も高くなると考えた。硫酸化オリゴ糖鎖デンドリマー第3世代を合成しカードラン硫酸の抗HIV性と比較した。しかし、抗HIV性は $EC_{50}=3.2-6.7 \mu\text{g/mL}$ となりカードラン硫酸の $EC_{50}=0.1 \mu\text{g/mL}$ と比較して低くなった。この理由を解明すべく、第一世代から第三世代の硫酸化糖鎖デンドリマーを新規合成し、抗HIV性およびSPRでリポソームとの相互作用を調べた。第二世代デンドリマーはカードラン硫酸と同程度の高い抗HIV性を示し、SPRでは最も高い結合速度定数、低い解離速度定数を持つことが分かった。この結果、硫酸化オリゴ糖鎖の間隔が相手タンパク質との相互作用が強くなり、その結果抗HIV性が高くなることを明らかにした。

また、硫酸化アルキルオリゴ糖鎖は分子量が低いにも関わらず高い抗HIV性を示すが細胞毒性も高くなる。これは長鎖アルキル鎖とオリゴ糖鎖との疎水性-親水性バランスが悪いためと推定された。そこで、C6~C18のアルキル鎖を持つ硫酸化マルトヘプタオシドをClick反応により合成し、抗HIV性、細胞毒性、SPRによるリポソームとの相互作用を定量的に調べた。その結果、アルキル鎖長がC12以上になると細胞毒性も大きくなりそれ以下では小さくなることが明らかになった。抗HIV性は大きな変化は見られなかった。これはアルキル鎖長が長いほど細胞の脂質二重膜との相互作用が強くなるため、抗HIV性も高いが細胞毒性も高くなると考えた。従って疎水性と親水性のバランスが抗HIV性および細胞毒性には重要であることが明らかになった。

以上、本論文では表皮タンパク質を持つウイルスとしてHIVを使用し、硫酸化糖鎖、オリゴ糖鎖のこれまで不明であった抗HIV性メカニズムを解明した。

論文審査結果の要旨

本研究は、硫酸化糖鎖、硫酸化アルキルオリゴ糖鎖の抗ウイルス性および細胞毒性に関して未解明なメカニズムの問題を解決するために研究を行った。

硫酸化糖鎖の抗ウイルス性は硫酸基のクラスター効果が活性に大きく関係していることは分かっているが、硫酸基の分布構造と活性との関係は不明であった。そこで第一世代から第三世代の硫酸化糖鎖 dendrimer を合成し抗 HIV 性および SPR による結合速度を調べたところ、第二世代の dendrimer は高い抗 HIV 性を持つ標準カードラン硫酸と同程度の高い抗 HIV 性を示し、SPR によっても最も高い結合速度定数、低い解離速度定数を持つことが分かった。この結果、硫酸基間の間隔が相手タンパク質との相互作用を強める方向で働き抗 HIV 性も高くなることを明らかにした。また、硫酸化アルキルオリゴ糖鎖の長鎖アルキル鎖について、C12 以上のアルキル鎖長では毒性も高くそれ以下だと低いことを C6 および C18 のアルキル鎖を持つアルキルオリゴ糖鎖を合成し、細胞膜のモデルとしてリポソームを用いる SPR 測定から明らかにした。アルキル鎖の疎水性と硫酸化オリゴ糖鎖の親水性とのバランスが抗ウイルス性にとって重要であることを定量的解析から明らかにした。

これらの成果は国際学術誌に総合論文として掲載され一定の評価を得た。本研究の成果は博士論文として必要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。