

論文審査要旨（課程博士）

報告番号	* 甲第 46 号	論文提出者氏名	藤原 章司	
		職 名	氏 名	
	審査員主査	本学専攻教授	高橋 圭子	印
	審査委員	本学専攻教授	松本 利彦	印
	審査委員	本学専攻教授	八代 盛夫	印
	審査委員	本学専攻教授	大嶋 正人	印
	審査委員	宇都宮大学教授	池田 宰	印

* 学務課で記入

論文審査要旨（2000字程度）

本論文は、生体分子の機能発現において重要な疎水性相互作用と水素結合の組み合わせを検討する雛型として環状オリゴ糖シクロデキストリン（CyD）を用い、親水性基として糖を、疎水性基としてフェニル基誘導体を選択し、まず、疎水性基、ついで分岐糖を応用したハイブリッド修飾基をレギオ特異的に導入し、解析法開発も含めて分子構造解析を行ったものである。

生体分子は水素結合などの非共有結合が多点多重結合して自己組織化し高次機能を発現している。糖はエネルギー源として生命維持に必須であるが、多糖は微生物や植物において構造維持体として機能している。オリゴ糖はタンパク質や脂質と結合した複合糖質として含まれ、糖鎖は核酸鎖・タンパク質鎖について、第三の生命鎖ともいわれ生体を構成する3つの鎖のひとつである。分岐をもち、水酸基に起因する親水性を有することが糖の特質である。しかも構造が複雑でクロモフォアを持たない故に分子構造解析が難しい。より単純な分子で疎水性相互作用と水素結合を組み合わせる分子系を構築する必要があった。

シクロデキストリン（CyD）はグルコースが α -1,4結合した環状オリゴ糖で、水溶液中で疎水性相互作用を主な駆動力として、中央の空洞の大きさに応じた分子をゲスト分子として取り込む。包接によりゲスト分子の安定性や水溶性が向上し、食品や医療、化粧品などの分野で実用化されている。新たな機能発現を目的とした化学修飾 CyD も多数報告されており、分子センサー素子、選択的反応場である分子フラスコ、ロタキサンや超分子ポリマーなどの超分子構造素子が報告されている。CyD は親水性-疎水性が局在化しており、疎水性相互作用と水素結合の組み合わせを検討する雛型として最適である。研究では、親水性と疎水性のバランスを変えて、様々な修飾基を CyD に導入することでどのような構造変化をするのか、親水性-疎水性の協同効果による新規機能性 CyD の展開と分子構造提示について検討している。

疎水性-親水性を両有するハイブリッド修飾基の設計をし、*C*-グリコシドの合成手法を用いて、新たにグルコース、ガラクトース分岐糖誘導体を合成した。

論文提出者氏名

藤原 章司

論文審査要旨 (続き)

クロモフォアを有しないモノアミノ基置換 α -、 β 、 γ -CyD 誘導体として、3A-アミノ-3A-デオキシ-(2AS, 3AS)-CyD (3-NH₂-CyD) の核磁気共鳴 (NMR) スペクトルの、¹H, ¹³C、H-H, H-C COSY, ROESY, TOCSY を用いた水素と炭素のシグナルの完全帰属を達成し、分子構造および分子特性を分子レベルで明らかにしている。

3-NH₂-CyD に様々なアームの長さを介して、アミド結合で種々の疎水性ゲスト修飾 CyD を合成し、NMR スペクトルの濃度依存性と核磁気オーバーハウザー効果から修飾基を自らの空洞に包接した分子内包接体であることを明らかにした。

ついで、C,C'-分岐グリコシド基修飾により、糖-疎水性基ハイブリッド CyD を合成した。糖存在下も疎水性基は自己包接体を形成し、表面プラズモン共鳴光学バイオセンサーによるコンカナバリン A (Con. A) 認識能の結果と NMR 解析を総合すると、導入糖残基は疎水性相互作用により深く包接されたフェニル基に誘引され、CyD 空洞に包接されて、空洞縁近辺に位置していることを実証している。すなわち二級水酸基と糖の水素結合の可能性を示した。

疎水性-親水性ハイブリッドガラクトシド修飾基を一級側へエーテル結合で修飾したエーテル結合型一級位糖修飾-CyD は希薄濃度条件では cap 構造をとり、濃厚濃度条件では分子間包接体を形成することを明らかにした。アミド結合、エーテル結合にかかわらず、一級側修飾 CyD ではバルク水層で CyD に制限されずに存在することを明らかにした。標的薬物送達システムにおいて、認識残基として機能するためには一級水酸基側修飾が望ましく、CyD の水酸基との分子内水素結合のためには、二級水酸基側修飾で、さらに疎水性相互作用の微調整が必要であることを提示している。

分子構造および特性評価法として緩和時間 (T_1) に着目し、環状グリコシド、シクロデキストラン (シクロイソマルトース: CI) と CyD の比較検討の結果、CI はグルコースに近い運動性を有しているが、一級水酸基縁と二級水酸基縁を有する α -1,4 グリコシド結合した CyD のグルコース環は規則的に配列され、それによって生じた二級水酸基側の水素結合ネットワークが、深い疎水性空洞を保持し、ゲスト分子包接特性を有していることを実証した。今後、CI の環状構造をホスト分子として機能させるには、グリコシド結合あるいは水酸基の酸素の不對電子が協同して働く配向が必要であることを示している。このように、親水性と疎水性のバランスに着目した修飾を行い、分子構造を明らかにしたことで、親水性-疎水性の協同効果による新規機能性 CyD の展開を指し示した。

これらの研究成果は英文論文誌 (査読付き) 2 編、同投稿中 1 編、査読付き国際会議 Proceedings 7 編、国内学会 7 会議で発表されている。

以上、本論文の内容は高いオリジナリティをもち、糖質化学、超分子化学の融合領域において合成方法、分子構造解析方法をも提案するもので、応用展開が行われている環状オリゴ糖の研究に欠かせない貴重な成果であり、本論文は博士 (工学) の学位論文として価値があると認められる。