

論 文 要 旨 (課 程 博 士)
(和 文)

東京工芸大学

学籍番号	1083201	氏 名	藤原 章司
論文題目	分子構造および包接特性調節を目的としたシクロデキストリンの化学修飾； 親水性基と疎水性基のバランス依存性		
(2 0 0 0 字 程 度)			
<p>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。具体的にはタンパク質において主鎖ペプチド結合の水素結合がらせん・コイル構造などの二次構造を決定し、さらにはらせん構造の疎水性相互作用が三次構造に影響している事は周知されている。また DNA の相補的二重らせん構造は核酸塩基のアミノ・カルボニル基間水素結合が主であるが、プリン・ピリミジンのπ-π相互作用も共同して働いていることも同様である。このように生体での水素結合形成に、疎水性基の存在は無視できない。</p> <p>タンパク質や核酸の化学に比べると、構造が複雑でクロモフォアを持たない糖質研究は後れをとっていた。しかし親水性である複数の水酸基を持つ糖質は選択的水素結合部位であり、細胞レベルでの分子認識の鍵である事が明らかとなってきた。しかし細胞レベル分子認識でターゲットとなっている糖鎖は多糖類で分岐もあり、相互作用解析には複雑すぎる。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分子構造を解析する分子系を構築する必要がある。</p> <p>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、空洞の狭い縁側に 1 級水酸基が、広い縁側には 2 個の 2 級水酸基を有する。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。これらの修飾 CyD は 1 級側への疎水性基の一点修飾が圧倒的に多かった。さらに難水溶性である場合が多く修飾 CyD の機能や展開を制限する結果となっていた。</p> <p>糖質の 1 つとして CyD に目を向けると環を形成している単糖はα-グルコース残基のみで全てα-1,4 結合である。従って規則的に複数の水酸基が存在し、1 級水酸基側と 2 級水酸基側が異なる縁に存在し、親水性-疎水性の差異がある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。そこで本研究では、親水性-疎水性バランスを考慮した化学修飾シクロデキストリンの設計・合成と構造解析を行うことを目的とした。新たな親水性基として糖質 (グルコース、ガラクトース) とヒドロキシアルキル基を用いた。糖修飾 CyD は既に知られているが、酵素反応により合成されたエーテル結合 (グリコシド結合) 化合物で、化学合成の報告は僅かである。疎水性ゲスト分子修飾や、疎水性空洞との距離・大きさ・疎水性、修飾基の運動性 (= 結合様式) 依存性も検討した。</p>			

学籍番号	1083201	氏名	藤原 章司
論文要旨 (2000字) その2			
<p>CyD のゲスト分子認識において 2 級側水酸基の関与は重要である。アミド結合を介して CyD と疎水性基間のアームの長さを変えた 2 級位疎水性ゲスト分子修飾α-およびβ-CyD を合成した。^1H NMR スペクトルの濃度および温度非依存性があり、分子内包接体を形成していることが判明した。NOESY 測定でも、CyD 空洞内部に存在するプロトンと修飾基間に相関が観測され、分子内包接体を形成を支持している。</p> <p>1 点修飾で疎水性基、糖残基を導入するため C グリコシドの合成手法を応用して糖のアノマー位を二分岐させた C-ベンジル、C-カルボキシメチルグルコシドおよびガラクトシドを合成した。分子内包接体を形成した 2 級位疎水性ゲスト分子修飾 CyD に糖を導入した。NMR によると疎水性ゲストの Ph 基由来の化学シフトは温度非依存性で、分子内包接体を形成した。また、表面プラズモン共鳴 (SPR) によるとレクチンであるコンカナバリン A (Con.A) への認識のされ方にα-、β-CyD 間で違いがあることが判明した。導入糖の空洞内での位置に起因する。また 2 級位糖修飾 CyD は高水溶性を有していることがわかった。</p> <p>CyD と分岐糖との結合構造をエーテルにし、修飾位置も 2 級側から 1 級側へ変え、分岐糖を導入した。NMR スペクトルは、濃度および温度依存性を示し、分子間包接体を形成していることが判明した。また円偏光二色性 (CD) によると濃度 (1.0 mM) 条件では 1 級水酸基側を Ph 基が塞ぐような Cap 構造であることが判明した。結合構造にフレキシビリティを有する 1 級位エーテル結合型修飾 CyD は疎水性基の位置制御はできたが、糖残基を誘引することはできなかった。</p> <p>α-1,4 グリコシド結合の特質を顕在化するための構造解析と化学修飾を行った。α-1,6 環状グリコシド (シクログルカン;CI)、CI は 2 級水酸基のみを有しているが高水溶性でフレキシビリティが高い。さらに包接特性調節を目的として CyD のヒドロキシプロピル化と NMR による構造解析を行った。</p> <p>以上、疎水性または親水性基を位置およびフレキシビリティも考慮した CyD 誘導体、具体的には環サイズの異なるα-、β-CyD の異なる縁 (親水性縁 : 2 級水酸基側あるいは疎水性縁 : 1 級水酸基側)、異なる結合構造 (アミド or エーテル) に、疎水性基と親水性基を両有する修飾基として新たに合成した分岐糖の修飾を確立した。他の環状オリゴグルコースの修飾および構造解析も行った。親水性縁修飾β-CyD は疎水性基、糖両方の自己包接構造であることが判明した。疎水性基や親水性基の修飾位置、結合様式のバランスを変えることで構造制御可能な系の構築を達成した。</p>			