



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on synthesis and characterization of cyclodextrin-based glyco-clusters [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	韓, 彬
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(環境科学)
Dissertation Number	甲第13262号
Issue Date	2018-06-29
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/71178
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Bin_Han_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士 (環境科学)

氏 名 韓 彬

審査委員	主査	特任教授	坂 入 信 夫
	副査	教 授	松 田 冬 彦
	副査	教 授	小 西 克 明

学 位 論 文 題 名

Studies on synthesis and characterization of cyclodextrin-based glyco-clusters

(シクロデキストリンを基盤とした糖鎖クラスターの合成と特性評価に関する研究)

環状オリゴ糖シクロデキストリン (CD) はその空洞内に種々の疎水性有機物を取り込んで包接複合体を形成する特異な性質を持っているため、食品、医薬、化粧品など広範な分野で利用されている。さらに、CDに化学修飾を行うことで新たな機能を導入することが可能であり、これまでに多くのCD誘導体が合成されている。しかし、CDへの生体認識性官能基の導入例はあまり報告されていない。申請者は、特定の糖鎖に高い結合性を示すタンパク質であるレクチンが細胞接着、免疫応答、感染など様々な生命現象に深くかかわっていることに着目して、レクチン結合性を有する糖鎖を導入してCDを基盤とした糖鎖クラスターを合成し、それらの薬剤に対する包接能を調べることを目的とした。

申請者はアジド基とアルキニル基の環状付加反応を利用してCDの6位に複数個の単糖および二糖を導入して3種類の糖鎖クラスターを合成し、NMR分光法により非ステロイド系消炎鎮痛剤であるイブプロフェンナトリウム (IBUNa) をモデルゲストとした包接能の評価を行った。

まず、全ての6位水酸基をアジド基で置換した®-CDとマンノース、マルトースおよびメリビオースから調製したプロパルギルグリコシドとを臭化銅 (I) 存在下反応させて3種類の糖鎖クラスターを合成した。さらに、再沈殿、透析および凍結乾燥により20%程度の収率で生成物を得た。それらの高分解能質量分析および ^1H NMR、 ^{13}C NMR スペクトルより®-CDの7個のグルコース残基に目的糖鎖が導入された対称構造を有することが確認された。さらに、2D COSY および 2D TOCSY NMR スペクトルからクラスターを構成する糖残基のほとんど全ての水素原子のシグナルの帰属を行い、それを用いて包接複合体の構造を推定することが可能になった。

得られた三種のグリコクラスターはそれぞれゲスト分子IBUNaの重水溶液に溶解し、超音波を照射することで包接複合体溶液を調製した。それらの ^1H NMRスペクトルを測定すると

シクロデキストリンのH-3およびH-5、IBUNaのH-3およびH-4などのピークの化学シフトが顕著に変化していることが確認された。化学シフト変化とホスト-ゲスト濃度比の相関からJobプロットを作成し、それら包接複合体はいずれもホスト-ゲスト1 : 1の化学量論であることを見出した。さらに、この化学シフト変化を利用したNMR滴定法で包接複合体の会合定数を求めると $K_s = 0.64\text{--}2.9 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ であり、もとの β -CDと1～3倍強い包接能を有することが見いだされた。

さらに、2D NOESY およびROESY NMRスペクトルより包接複合体の構造解析を行った。その結果、単糖を側鎖に持つマンノースクラスターの場合はCD部位の5-位プロトンとIBUNaの芳香族プロトンおよび5,7-位プロトン間にNOEが観測されることから、IBUNaはCD環の3-位水酸基側から包接され、カルボキシル基は外部に残されている構造が推定された。一方、二糖を側鎖に持つマルトースおよびメリビオースクラスターの場合は同様のCD環の3-位水酸基側からの包接に加えて、側鎖糖残基のプロトンとIBUNaの芳香族プロトン間に相関がみられた。このことは、二糖修飾によりCD空洞が増大して複数の比較的安定な構造が混在しているためであると推定した。

以上のように、本論文で、申請者はアジド基とアルキニル基との環状付加反応を利用してCDに多数のオリゴ糖を一举に導入できること、さらに、得られた糖鎖クラスターは包接能および包接複合体の構造はNMR分光法で分析可能であることを明らかにしている。これらの結果はレクチンなどによる生体認識能と薬剤分子に対する包接能を併せ持つホスト化合物を提供できるものであり、新たな薬剤運搬システムの構築などの基盤となりうると評価できる。

審査委員一同は、これらの成果を高く評価し、また研究者として誠実かつ熱心であり、大学院博士課程における研鑽や修得単位などもあわせ、申請者が博士（環境科学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。