

氏 名	大 野 工 司
学位(専攻分野)	博 士 (工 学)
学位記番号	工 博 第 1803 号
学位授与の日付	平成 11 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	工学研究科高分子化学専攻
学位論文題目	SYNTHESIS AND PROPERTIES OF NOVEL TYPES OF GLYCOPOLYMERS (新規糖鎖高分子の合成と性質に関する研究) (主査)
論文調査委員	教授 宮本武明 教授 山岡仁史 教授 澤本光男

### 論 文 内 容 の 要 旨

近年、糖鎖を組み込んだ高分子(糖鎖高分子)の合成やその生物学的機能に関する研究が数多く行われているが、構造の明確な糖鎖高分子の合成や生体系により近い界面でのタンパク質との相互作用に関する研究は極めて限られていた。本論文は、構造の明確な糖鎖高分子の簡便な合成法の開発と界面における糖鎖の生物学的機能を検討したもので、序論と2編7章からなっている。

第1編は、生体内で起こっている糖鎖を介した相互作用の多くは細胞表層などの界面であることに着目し、脂質膜上における糖鎖の生物学的機能を検討した結果をまとめている。

第1章では、グルコース担持メタクリレートを脂質型のラジカル開始剤を用いて重合することにより糖脂質のモデル高分子となるグルコース担持糖脂質の合成に成功している。また、得られた糖脂質はリン脂質と安定なリポソーム(人工脂質二分子膜小胞)を形成し、その界面におけるレクチンとの相互作用は、リポソーム表面のグルコース密度および糖鎖の重合度に強く依存することを見いだしている。

第2章では、第1章と類似の方法で合成したガラクトース担持糖脂質もリン脂質と安定なリポソームを形成し、酸化酵素処理により、リポソーム表面にアルデヒド基を付与できることを見いだしている。また、アミノ基担持リポソームと混合すると、シッフ塩基の形成に伴って両者のリポソームは凝集するが、凝集速度はガラクトース担持糖鎖の重合度、アルデヒド基の表面密度、リポソームの流動性などに大きく依存することを実証している。

第3章では、ガラクトース担持脂質とリン脂質とからなるリポソーム表面に存在するガラクトースに対する酸化酵素の触媒作用をさらに詳細に検討し、リポソーム上のガラクトースに対する酸化酵素の親和性は遊離のガラクトース残基より高いこと、およびリポソーム上のガラクトース糖鎖の重合度やリポソームの流動性に大きく依存することを明らかにしている。

第2編は、糖鎖高分子を精密かつ簡便に合成するための新規ルートの開発結果をまとめたもので、特筆すべき成果は、ラジカル重合機構を用いて種々の糖鎖高分子の精密合成に初めて成功したことである。

第4章では、安定ニトロキシルラジカルのリビング特性に着目して、ニトロキシルラジカルとしてdi-tert-butyl nitroxide, 重合促進剤としてジクミルペルオキシドを用い、水酸基をアセチル基で保護した糖担持スチレン誘導体の重合性を検討した結果、分子量分布指数( $M_w/M_n$ )が約1.1の糖鎖高分子が定量的に得られることを見いだしている。

第5章では、第4章で得られた知見を基に、糖担持アクリレート誘導体の規制ラジカル重合を検討し、本系も、重合はリビング的に進行し、分子量分布の狭いポリマーが得られることを見いだしている。また、スチレンとのブロック共重合体の合成にも成功し、共重合体組成に依存した相分離構造を観察している。

第6章では、銅錯体/アルキルハライド系を用いたAtom Transfer Radical Polymerization法による糖担持メタクリレート誘導体の規制ラジカル重合を検討している。その結果、本系も、重合はリビング的に進行し、単分散ポリマーが得られる

こと、またスチレンとの逐次添加法によりブロック共重合体の合成も可能であることを実証している。

第7章では、脂質型のアルコキシアミンを合成し、これをニトロキシラジカル開始剤として糖担持スチレン誘導体を重合することにより構造の明確な糖鎖高分子を有する新規糖脂質の合成に成功している。また、得られた糖脂質は、リン脂質と混合することにより安定なリポソームを形成し、リポソーム表面の糖残基は、レクチンにより効率よく認識されることを見いだしている。

## 論文審査の結果の要旨

糖鎖の生命現象における重要性が認識されるようになって、糖を組み込んだ高分子（糖鎖高分子）の簡便な合成法の開発や糖鎖の生物学的機能の解明が望まれている。本論文は、ラジカル重合の汎用性を活用して、糖鎖高分子の新規合成法の開発と糖鎖高分子の界面における特性を明らかにするために、脂質膜上における糖鎖高分子の生物学的機能を検討したもので、得られた主な成果は次の通りである。

1. 脂質型のラジカル開始剤を用いて合成したグルコースおよびガラクトース担持糖脂質はいずれもリン脂質と安定な人工脂質二分子膜小胞（リポソーム）を形成し、有用なモデル糖脂質となることを見いだしている。
2. グルコース含有リポソーム表面上の糖残基はレクチンにより効率よく認識されるが、その認識性はリポソーム表面のグルコース密度および糖鎖の重合度に大きく依存することを明らかにしている。また、ガラクトース含有リポソームのガラクトースオキシダーゼによる酸化作用も糖鎖を高分子化することによって促進されることを見いだしている。
3. 安定ニトロキシラジカルのリビング特性に着目し、糖担持スチレン誘導体の規制ラジカル重合、すなわち、分子量および分子量分布の制御された糖鎖高分子を合成することに初めて成功している。
4. 糖担持アクリレート誘導体の精密合成並びにスチレンとのブロック共重合体の合成に成功し、共重合体組成と相分離構造との関係を明らかにしている。また、構造の明確な糖鎖高分子を親水部とする新規糖脂質の合成にも成功している。
5. 規制ラジカル重合法の一つであるAtom Transfer Radical Polymerization法も糖鎖高分子の精密合成に有用であることを糖担持メタクリレート誘導体を用いて実証している。

以上要するに、本論文は、ラジカル重合という簡便かつ汎用性の高い重合法による糖鎖高分子の精密合成法を開発し、糖鎖の脂質膜上の機能を明らかにしたもので、学術上、実際に寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士（工学）の学位論文としての価値あるものと認める。また、平成11年1月25日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。