

Nara Women's University

Studies on the Development of Novel Sugar Amino Acids and Diamine Compounds with C-Glycoside Linkage : Abstract of the Dissertation and the Summary of the Examination Results

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 奈良女子大学 公開日: 2010-01-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 稲葉, 陽子, 三方, 裕司, 矢野, 重信, 片岡, 靖隆, 中沢, 隆, 小城, 勝相 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10935/1340

氏名(本籍)	稲葉陽子 (奈良県)
学位の種類	博士(理学)
学位記番号	博課第390号
学位授与年月日	平成20年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 人間文化研究科
論文題目	Studies on the Development of Novel Sugar Amino Acids and Diamine Compounds with C-Glycoside Linkage (C-グリコシド結合を有する新規糖アミノ酸およびジアミン化合物の開発に関する研究)
論文審査委員	(委員長) 准教授 三方裕司 教授 矢野重信 教授 片岡靖隆 准教授 中沢隆 教授 小城勝相

論文内容の要旨

本論文では、C-グリコシド結合によって糖とアミノ酸が結合したC-グリコシルβ-アミノ酸の開発について述べられている。さらにそれらのアミノ酸を用いて固相法および液相法によるペプチド合成を行い、加水分解および酵素分解に対して安定な人工糖ペプチドの構築とその立体構造解析を行った。また、酸・塩基触媒など様々な化合物の合成に用いることが可能であるジアミン化合物のC-グリコシド誘導体の開発も行った。

第1章では、C-グリコシド化合物の特徴、有用性、従来の合成法および応用例についての一連の結果がまとめられており、本論文研究に至った背景等が簡潔に述べられている。

第2章では、C-グリコシド結合を有する1,2-エチレンジアミンおよび1,3-プロパンジアミンの合成について述べられている。分子内の近接した位置に窒素原子を2つ有するジアミンは、酸・塩基触媒や金属錯体への配位部位、分子認識デバイスなど様々な機能性化合物の合成に用いられている。特に、生体内において生理活性を示す金属イオンとの複合物質の創製は、新しい生理活性物質の開拓となり、従来の有機化合物および無機化合物ではカバーされない新しい機能性分子として多様な機能発現が期待される。本章で検討がなされたC-グリコシル1,2-プロパンジアミンおよび1,3-プロパンジアミン誘導体の合成は、短い合成ステップにより達成された。特に、1,3-プロパンジ

アミン合成において重要な反応はC-グリコシド結合形成反応であるが、マロノニトリルのカルボアニオンを利用した求核置換反応によって高い β -アミノ選択性で反応が進行することを示した。また、グルコース、ガラクトース、キシロースおよびグルコサミンを用いた一連のジアミン化合物の合成について述べられており、これらの合成法が糖に依存しないことが示され、容易に化合物ライブラリーを構築することが可能であることが示された。

第3章では、C-グリコシド連結 β^2 -および $\beta^{2,2}$ -アミノ酸の合成に関して述べられている。天然に存在する α -アミノ酸よりも主鎖の炭素数が一つ多い β -アミノ酸は、3-アミノプロピオン酸骨格の側鎖の位置によって分類される。2位に置換基を有するものは β^2 -アミノ酸、3位に置換基を有するものは β^3 -アミノ酸と呼ばれている。本章では、第2章で述べたC-グリコシド形成反応を応用することにより、短い合成経路で簡便にC-グリコシル β^2 -アミノ酸および $\beta^{2,2}$ -アミノ酸を合成することが可能であることが述べられている。第2章で用いたマロノニトリルに代えてシアノ酢酸エステルを用いることによりC-グリコシドを形成し、ニトリル部位を接触水素化することにより、効率良くC-グリコシル β^2 -アミノ酸の合成を行うことができた。この合成法は、これまでに報告されている β^2 -アミノ酸の合成法よりも短い合成経路、簡便な反応で進行し、糖の種類にも依存せず汎用性にも優れていることから、非常に有用な方法であることが示された。

第4章では、C-グリコシル β^2 -アラニンを用いたC-グリコシル β^2 -ペプチドの合成と立体構造解析について述べられている。まず一般的なペプチド合成法である液相法および固相合成法を用い、C-グリコシル β^2 -ペプチドを合成した。今回合成したC-グリコシル β^2 -アラニンが一般的なペプチド合成法に利用可能であることから、将来天然の機能性ペプチドに組み込むことが可能であることが示された。NMRおよびCDスペクトルによる立体構造解析を行った結果、トリペプチドのような短いペプチドでも安定な二次構造を形成することが示された。さらに、オクタマーまでのオリゴペプチドにおいて、糖アミノ酸のアミノ酸部位における立体配置がR体を有するC-グリコシル β^2 -ペプチドとS体を有するC-グリコシル β^2 -ペプチドでは、そのキラリティーの違いによって異なる回転方向のヘリックスを形成するという大変興味深い構造化学的特性を示した。この構造化学的特性を利用して高次構造を形成する非天然型ペプチドを合成することで、天然のタンパク質-糖鎖相互作用における機構解明や新薬開発への応用が期待される。

第5章では本論文を総括するとともに、本研究の生体機能関連化学、医学、糖鎖工学における重要性について述べられている。

論文審査の結果の要旨

分子認識、細胞間接着、免疫応答を示す糖タンパク質間相互作用は、複雑な高次構造を形成することが示されているが、その詳しい作用機構は明確にされていない。そこで、構造と機能の関係を明らかにするために、糖タンパク質の構造を簡略化したペプチドミメティック化合物が注目されており、アミノ酸骨格に糖が結合した糖アミノ酸が重要なビルディングブロックとして用いられている。本論文ではこのような点から、*C*-グリコシド結合によって糖とアミノ酸が結合した*C*-グリコシルアミノ酸の合成法を開発し、優れた生体適合性と加水分解耐性を有する新規機能性材料としての非天然型糖ペプチドの構築とその立体構造解析を行った。また、酸・塩基触媒など様々な化合物の合成に用いることが可能であるジアミン化合物の*C*-グリコシド誘導体の開発も行った。

第1章では、*C*-グリコシド化合物の特徴、有用性、従来の合成法および応用例についての一連の結果がまとめられており、本論文研究に至った背景・着想等が簡潔に述べられている。

第2章では、*C*-グリコシド結合を有する1,2-エチレンジアミンおよび1,3-プロパンジアミンの合成について検討を行った。分子内の近接した位置に窒素原子を2つ有するジアミン誘導体は、様々な機能性化合物の合成に用いられている。本章で検討がなされた*C*-グリコシル1,2-プロパンジアミンおよび1,3-プロパンジアミン誘導体の合成は、短い合成ステップによって良好な収率で達成された。1,3-プロパンジアミン合成においては、*C*-グリコシド結合の形成反応がキーステップとなっているが、マロノニトリルのカルボアニオンを利用した求核置換反応によって高いβ-アノマー選択性で反応が進行することを見いだした。また、グルコース、ガラクトース、キシロースおよびグルコサミンを用いた一連のジアミン化合物の合成について述べられており、これらの合成法が糖に依存しないことから、容易に化合物ライブラリーを構築することが可能であることが示された。

第3章では、*C*-グリコシド連結β²-およびβ^{2,2}-アミノ酸の合成に関する研究を展開した。天然に存在するα-アミノ酸よりも主鎖の炭素数が一つ多いβ-アミノ酸のうち、2位に置換基を有するものはβ²-アミノ酸、3位に置換基を有するものはβ³-アミノ酸と分類されている。ここでは、本研究において見いだされた*C*-グリコシド形成反応を応用することにより、*C*-グリコシルβ²-アミノ酸の合成を行った。この合成法は、これまでに報告されているβ²-アミノ酸の合成法よりも短い合成経路、簡便な反応で進行し、糖の種類にも依存せず汎用性に優れていることから、非常に有用な方法であることが示された。また、これまでほとんど報告例のなかった、糖連結β^{2,2}-アミノ酸の立体選択的合成にも成功した。

第4章では、第3章で得られた*C*-グリコシルβ²-アラニンを用いた糖ペプチドの合成と立体構

造解析について検討を行った。一般的なペプチド合成法である液相法および固相合成法を用い、C-グリコシル β^2 -ペプチドが効率的に合成された。NMRおよびCDスペクトルによる立体構造解析により、トリペプチドのような短いペプチドでも安定な二次構造を形成することが示された。さらに、オクタマーまでのオリゴペプチドにおいて、糖アミノ酸の糖連結部位における立体配置の違いにより異なる回転方向のヘリックスを形成するという大変興味深い構造化学的特性が示された。 β^3 -アミノ酸骨格を有するC-グリコシル β^3 -ペプチドの合成については既に報告されているが、C-グリコシル β^2 -ペプチドの合成研究およびその立体構造解析はこれまで全く報告例がなく、本研究における解析結果は内外より大いに注目を集めている。この構造化学的特性を利用して高次構造を形成する非天然型ペプチドを合成することで、天然のタンパク質-糖鎖相互作用における機構解明や新薬開発への応用が期待される。

第5章では本論文を総括するとともに、本研究の生体機能関連化学、医学、糖鎖工学における重要性について述べられている。

以上、本論文研究では、応用範囲の広いC-グリコシド形成反応の発見をもとに、糖連結ジアミン化合物や β^2 -アミノ酸あるいは β^2 -ペプチドの合成および構造解析を行っており、独創性が高く、基礎化学的および新規材料開発といった応用的な観点からも重要な知見を与えるものと考えられる。結果の一部は国際的学術雑誌 (*Tetrahedron Lett.* (2報), *Bull. Chem. Soc. Jpn.* および *Carbohydr. Res.*) に計4報の論文として掲載および印刷中である。よって、本論文は、奈良女子大学博士(理学)の学位を授与するに値するものと判断する。