

学位論文題名

A Study of Molecular Recognition Ability
of (1 → 6)-2,5-Anhydro-D-glucitol Derivatives

((1 → 6) -2,5-アンヒドロ-D-グルシトール
誘導体の分子認識能に関する研究)

学位論文内容の要旨

生体機能の本質には分子認識が関わっている。分子認識の現象は、複雑な生体関連物質のみならず、単純な化合物間の相互作用や反応過程においても重要であり、研究の広がり大きい。生体系における分子認識の様式が模倣されて人工的構築が試みられたり、特定のイオンや分子と特異に結合する人工のホスト分子や分子認識の非共有結合性相互作用を利用した超分子系が次々と提案され、生体模倣化学、ホスト・ゲスト化学あるいは超分子化学へと研究の流れを形成している。

合成高分子化合物を高機能化する一つ的手段として、このような分子認識能の付与が考えられる。タンパク質や多糖などの天然由来の高分子化合物の分子認識や認識機構の研究の進展に対して、合成高分子ではまだ研究例は少ない。

そこで本研究では、ジエポキシ化合物に相当するジアンヒドロ糖の環化重合で得られる新規な糖鎖ポリマーについて、分子認識機能、特に不斉認識能の発現とその機能化を目的として研究を行った。

本論文は6章から構成されている。

第1章は序論であり、本研究の背景および目的について述べた。

第2章では、まず、重合後に脱離が可能な置換基であるアリル基を有するD-マンニトール誘導体の環化重合を行い、このモノマーのカチオンおよびアニオン重合性について検討した。アニオン重合は位置および立体選択的に進行し、5員環の2,5-アンヒドロ-D-グルシトールユニットのみからなる立体規則的ポリマーが生成した。これに対し、カチオン重合は生成ポリマーの分子量と収率が低く、ポリマーの繰り返し単位には5員環以外のユニットも含まれていた。次に、得られたポリマーの3、4位のO-アリル基の脱保護を行い、生成水酸基に改めて種々の置換基を導入可能な新規糖鎖ポリマーの合成について検討した。脱アリル化反応は完全に進行し、3、4位に水酸基を有する(1→6)-2,5-アンヒドロ-D-グルシトールを与えた。このポリマーは元のポリマーの立体規則性を保持しており、アニオン重合由来のポリマーは脱アリル化後も5員

環ユニットのみからなる構造であった。また、このポリマーがクロロ硫酸との反応により、3、4位に硫酸エステル基を有するポリマーに誘導可能であるなど、様々な誘導体の合成に有用なことを示した。

第3章では、3、4位の水酸基がメチル置換、無置換、硫酸エステルになっているポリマーの生体系での分子認識能として、*in vitro*でのリンパ細胞の増殖能に与える影響について検討した。まず、ポリマーの毒性をL929細胞を用いて評価し、これらのポリマーが、濃度によらず毒性を示さないことを確認した。マウス脾細胞由来のリンパ球の培地に各ポリマーを添加してその影響を調べ、3、4位がメチル置換、無置換のポリマーではリンパ球に影響が見られなかったが、硫酸エステル基を有するポリマーではチミジンの取り込み量が増加しており、このポリマーがマイトジェン的作用を示すことを明らかにした。また、そのリンパ球表面抗原の解析の結果、このポリマーがCD4/CD8分画に属する細胞に影響を及ぼしていることを示した。

第4章では、(1→6)-2,5-アンヒドロ-D-グルシトール誘導体のイオノフォアとしての分子認識能について検討した。3、4位に*O*-メチル基、エチル基、プロピル基、アリル基、ペンチル基およびデシル基を有するポリマーを宿主ポリマーとしたアミノ酸誘導体の液膜輸送の結果、すべてのポリマーがアミノ酸のL体を優先的に輸送し、アミノ酸の光学純度は、*O*-エチルを除き、置換基のアルキル鎖が長いほど大きな値になった。このことから、このポリマーの不斉認識能が、3、4位の置換基に影響されることを確認した。また、分子認識能発現機構についての知見を得るため、宿主・ゲスト錯体の各種NMRスペクトルの測定を行った。¹H、¹³CおよびROESY NMR測定の結果、宿主・ゲスト錯体でのポリマーのスペクトルは、ゲストがD体とL体とでは異なっており、それぞれを包接する相互作用が異なっていた。また、ポリマーがアミノ酸誘導体を認識する際には、4位の酸素原子を内側に向けた擬環状構造をとっていることを示した。

第5章では、(1→6)-2,5-アンヒドロ-D-グルシトール誘導体の不斉認識能をより有効に利用するため、ポリマーを光学分割カラムの固定相に用いたHPLC光学分割能について検討した。キラル固定相には、ポリマーをシリカゲルに化学結合させたタイプとコーティングしたタイプの2種類を合成した。化学結合型固定相は、3、4位に*O*-メチル基、エチル基、プロピル基およびアリル基を有するポリマーを用いて合成し、アミノ酸誘導体の光学分割を行った。その結果、液膜輸送実験と同様に、不斉炭素の隣に嵩高い置換基を有するゲスト分子が分離されやすいことを確認した。また、3、4位の置換基により分離能は異なり、*O*-メチル基よりも*O*-エチル基を有するポリマーの方がより良い分離能を示した。置換基のアルキル鎖がエチル基よりも長いアリル基とプロピル基では、メチル基やエチル基では分離しなかったゲスト分子に対しても分離能を示した。コーティング型固定相は、3、4位にベンゾエート誘導体およびフェニルカルバメート誘導体を有するポリマーを合成して調製した。ベンゾエート誘導体を用いたカラムは、クロロキンとトレガー塩基に対し分離能を示した。その分離能はフェニル基に導入した置換基に影響された。また、3,5-ジメチルフェニルカルバメート誘導体を用いたカラムもトレガー塩基に分離能を示すことを確認した。

第6章では、以上の(1→6)-2,5-アンヒドロ-D-グルシトール誘導体の分子認識能についてまとめた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 横 田 和 明

副 査 教 授 高 井 光 男

副 査 教 授 山 崎 巖

副 査 助 教 授 覚 知 豊 次 (地球環境科学研究科)

学 位 論 文 題 名

A Study of Molecular Recognition Ability of (1 → 6)-2,5-Anhydro-D-glucitol Derivatives

((1 → 6) -2,5-アンヒドロ-D-グルシトール

誘導体の分子認識能に関する研究)

生体機能の本質には分子認識が係わっている。分子認識の現象は、複雑な生体関連物質のみならず、単純な化合物間の相互作用や反応過程においても重要であり、生体模倣化学、ホスト・ゲスト化学あるいは超分子化学へと研究が広がっている。合成高分子化合物を高機能化する一つ的手段として、このような分子認識能の付与が考えられるが、タンパク質や多糖などの天然由来の高分子化合物の分子認識や認識機構の研究の進展に対して、合成高分子ではまだ研究例は少ない。

本論文は、ジエポキシ化合物に相当するジアンヒドロ糖の環化重合で得られる新規な糖鎖ポリマーについて、分子認識機能、特に不斉認識能の発現とその機能化を目的として行った研究の結果をまとめたものである。その主要な成果は、次の点に要約される。

1) ジエポキシ化合物に相当する 1,2:5,6-ジアンヒドロヘキシトールの位置および立体特異的環化重合を、3、4位に O-アリル基を有する D-マンニトール誘導体に適用し、次いで、生成ポリマーの脱保護反応により新規糖鎖ポリマーへ誘導した。D-マンニトール誘導体のアニオン重合は位置および立体選択的に進行し、5員環の 2,5-アンヒドロ-D-グルシトールユニットのみからなるポリマーが生成した。また、O-アリル基の脱保護反応も完全に進行し、3、4位に水酸基を有する(1→6)-2,5-アンヒドロ-D-グルシトールが得られた。さらに、このポリマーがクロロ硫酸との反応により、3、4位に硫酸エステル基を有するポリマーに誘導可能であるなど、新規糖鎖ポリマーが様々な誘導体の合成に対応できることを明らかにした。

2) 3、4位の水酸基をメチル置換、無置換、硫酸エステルにした糖鎖ポリマーの生体系での分子認識能として、*in vitro*でのリンパ細胞の増殖能に与える影響について検討した。まず、ポリマーの毒性をL929細胞を用いて評価し、これらのポリマーが、濃度によらず毒性を示さないことを確認した。マウス脾細胞由来のリンパ球の培地に各ポリマーを添加してその影響を調べ、3、4位がメチル置換、無置換のポリマーではリンパ球に影響が見られなかったが、硫酸エステル基を有するポリマーではチミジンの取り込み量が増加しており、このポリマーがマイトジェンの作用を示すことを明らかにした。また、そのリンパ球表面抗原の解析の結果、このポリマーがCD4⁺CD8⁻分画に属する細胞に影響を及ぼしていることを示した。

3) (1→6)-2,5-アンヒドロ-D-グルシトール誘導体のイオノフォアとしての分子認識能について検討した。3、4位にO-メチル基、エチル基、プロピル基、アリル基、ペンチル基およびデシル基を有するポリマーを宿主ポリマーとしたアミノ酸誘導体の液膜輸送では、すべてのポリマーがアミノ酸のL体を優先的に輸送し、アミノ酸の光学純度は、O-エチルを除き、アルキル鎖が長いほど大きな値になり、ポリマーの不斉認識能が、3、4位の置換基に影響されることを確認した。また、宿主・ゲスト錯体の各種NMRスペクトルはゲストがD体とL体とでは異なり、相互作用に違いが見られた。これから、アミノ酸誘導体の認識では、ポリマーが4位の酸素原子を内側に向けた擬環状構造をとることを示した。

4) (1→6)-2,5-アンヒドロ-D-グルシトール誘導体を光学分割カラムの固定相に用いたHPLC光学分割能について検討した。キラル固定相には、ポリマーをシリカゲルに化学結合させたタイプとコーティングしたタイプの2種類を用いた。化学結合型固定相による光学分割では、液膜輸送実験と同様に、不斉炭素の隣に嵩高い置換基を有するゲスト分子が分離されやすく、また、3、4位の置換基による分離能の違いが見られた。コーティング型固定相は、3、4位にベンゾエート誘導体およびフェニルカルバメート誘導体を有するポリマーを合成して調製し、クロロキンやトレガー塩基に対する分離能を確認した。その分離能がフェニル基に導入した置換基により影響されることを認め、宿主・ゲスト機構への有効な知見を得た。

これを要するに、著者はジアンヒドロ糖の位置および立体選択的環化重合より得られる((1→6)-2,5-アンヒドロ-D-グルシトール誘導体の分子認識能を機能化へと展開したものであり、高分子合成に関して有益な知見を得ており、高分子化学の進歩に寄与するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士(工学)の学位を授与される資格あるものと認める。