

学 位 論 文 題 名

Macromolecular Design, Precise Synthesis,
and Molecular Recognition Property of
Glycoconjugated Poly (phenylacetylene) s(糖鎖修飾ポリフェニルアセチレンの分子設計、精密合成、
および分子認識能に関する研究)

学位論文内容の要旨

タンパク質、多糖、DNA などの生体高分子は、構成分子である糖やアミノ酸の不斉に起因する特有のらせん構造を有し、様々な機能を発現する。近年、これらの構造を模倣した人工的らせんポリマーの合成が活発に行われている。特に、一方向巻きらせん構造を有するポリマーは光学活性を示し、分子認識や光学分割などの特異的な機能を発現するため、その合成と機能評価は高分子化学における重要な課題の一つである。最近、一方向巻きらせんポリマーの主鎖構造や導入する官能基を設計することにより、らせんの巻き方向が特定の外部刺激に応答して反転することが発見され、センシング材料等への応用が期待されている。しかしながら、刺激応答性を示すらせんポリマーは未だ数少なく、材料としての実用化には至っていない。このため、特定の分子認識や外部刺激に応答して物性が変化する新規ならせんポリマーの分子設計、およびその精密合成が所望されている。ここで重要となるのは刺激を認識する側鎖部位の設計と、認識を情報として外部に出力するための主鎖構造の構築である。そこで、本研究は糖鎖の特異的な分子認識能とポリフェニルアセチレンの π 共役らせん構造に着目した。糖鎖はその構造に応じて、特異的に糖結合性タンパク質 (レクチン) や病原体などを認識し、一部の糖鎖はカチオン性ゲスト化合物も捕捉することができる。また、ポリフェニルアセチレン誘導体のらせん構造の変化は、紫外可視 (UV-vis) 吸収や円二色性 (CD) 測定を通じて容易に行うことができる。本研究は、これらの糖鎖をポリフェニルアセチレンの側鎖に導入し、分子認識や外部刺激に対するらせん構造変化の詳細を明らかにすることを目的とする。

本論文は 5 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、側鎖に α -D-グルコピラノース、 β -D-グルコピラノース、 α -D-ガラクトピラノース、および β -D-ガラクトピラノースを有するポリフェニルアセチレンを合成し、主鎖高次構造、外部刺激応答性、レクチン認識能について検討を行った。合成したそれぞれのポリマーの CD スペクトルにおいて、主鎖に由来する吸収波長領域に明瞭なコットン効果が観察された。したがって、これらのポリマーは主鎖に一方向巻きに偏ったらせん構造を有する事が明らかとなった。また、ポリマー

のらせん構造は溶媒に応答して変化し、それに伴いポリマーの色や CD スペクトルも大きく変化することが明らかとなった。さらに、これらのポリマーは糖鎖の構造に応じて特異的なレクチンを認識した。蛍光標識化したコンカナバリン A (Con A) のリン酸バッファー溶液に、種々のポリマーを加えて蛍光スペクトルを測定した。この結果、D-グルコピラノースユニットを有するポリマーを添加した系のみ、特異的な蛍光の消光が観測された。これより、D-グルコピラノースユニットを有するポリマーが、特異的に Con A を認識することが明らかとなった。また、Scatchard plot から算出したこれらのポリマーの Con A に対する結合定数 (K_d) は、対応するメチル-D-グルコピラノシドに比べて数百倍大きな値となった。この結果は、糖鎖がポリマー主鎖に沿って濃密に配列されることにより、レクチン認識能が増大する“糖鎖クラスター効果”を示唆するものであった。同様に、D-ガラクトピラノースユニットを有するポリマーはピーナッツレクチン (PNA) を特異的に認識し、糖鎖クラスター効果が発現することを明らかにした。

第 3 章では、側鎖に (1 → 6)-2,5-アンヒドロ-3,4-ジ-O-エチル-D-グルシトールを有するポリフェニルアセチレンを合成し、主鎖高次構造、外部刺激応答性、および金属カチオンゲストの捕捉に伴う主鎖構造の変化について検討した。まず、D-マンニトールから既知の方法に従って 1,2;5,6-ジアノヒドロ-3,4-ジ-O-エチル-D-マンニトール (ジエポキシモノマー) を合成し、カリウム *tert*-ブトキシドを用いて環化重合した。重合停止剤に 4-エチルベンゾイルクロライドを用いることで、末端をアセチレン官能基化した (1 → 6)-2,5-アンヒドロ-3,4-ジ-O-エチル-D-グルシトール (糖鎖マクロモノマー 1) を合成した。続いて、ロジウム触媒を用いて糖鎖マクロモノマーをフェニルアセチレンと共重合することにより、側鎖に糖鎖を有するポリフェニルアセチレン (糖鎖ポリマー) を得た。UV-vis および CD スペクトル測定より、糖鎖ポリマーの主鎖が一方向巻きに偏ったらせん構造であることを明らかにした。また、溶媒や温度に依存してらせん構造が変化することも明らかにした。次に、糖鎖ポリマーに金属カチオンゲストを捕捉させて CD スペクトルの変化を観察した。この結果、イオン半径が 1.16 Å 以上の金属カチオンを捕捉した場合、糖鎖ポリマーのらせん構造が反転することを見いだした。

第 4 章では、第 3 章で合成した糖鎖ポリマーと、糖鎖の鎖長や共重合組成比が異なる様々な糖鎖ポリマーを合成し、金属カチオン捕捉に伴うらせん構造変化の詳細を明らかにした。まず、第 3 章で合成した糖鎖マクロモノマー 1 の約半分の鎖長を有する糖鎖マクロモノマー (2)、および糖鎖マクロモノマーの繰り返しユニット構造単位を有するモノマー、2,5-アンヒドロ-3,4-ジ-O-エチル-1-(4-エチルベンゾイル)-6-O-メチル-D-グルシトール (3) を合成した。これらのモノマーの単独重合、およびフェニルアセチレンとの共重合を行い、種々の糖鎖ポリマーを合成した。UV-vis および CD スペクトル測定から、これらの糖鎖ポリマーが主鎖に一方向巻きに偏ったらせん構造を有することを明らかにした。続いて、金属カチオンゲストの添加に伴う糖鎖ポリマーの CD スペクトル変化について検討した。この結果、糖鎖マクロモノマー 1、および 2 を側鎖に有する糖鎖ポリマーは、糖鎖の鎖長や共重合組成比に関わらず、金属カチオン添加に伴うらせん反転挙動を示す事が明らかとなった。一方、カチオン捕捉能を持たない 3 を側鎖に有する糖鎖ポリマーでは、金属カチオンを添加しても CD スペクトルの変化は観測されなかった。これより、糖鎖ポリマーのらせん構造変化に伴う不斉反転挙動は、糖鎖ポリマーと金属カチオンとのホスト・ゲスト相互作用に起因することが明らかとなった。

第5章は総括であり、糖鎖修飾ポリフェニルアセチレンの精密合成と、特異的な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 覚 知 豊 次
副 査 教 授 上 館 民 夫
副 査 教 授 中 野 環
副 査 准教授 佐 藤 敏 文

学 位 論 文 題 名

Macromolecular Design, Precise Synthesis, and Molecular Recognition Property of Glycoconjugated Poly (phenylacetylene) s

(糖鎖修飾ポリフェニルアセチレンの分子設計、精密合成、
および分子認識能に関する研究)

近年の高分子合成の焦点として、主鎖に一方巻らせん構造を有するポリマーの精密合成、および機能評価が挙げられる。また、らせん構造独自の機能を利用した材料への応用研究も活発に行われている。最近、主鎖に共役二重結合を持つらせん高分子であるポリフェニルアセチレン誘導体が、外部刺激や側鎖の分子認識に応答してらせん構造を変化させることが報告され、機能性材料への応用が期待されている。しかし、このような刺激応答性を有するらせん高分子はまだ極わずかであるため、特定の分子認識や外部刺激に応答して物性が変化する新規ならせんポリマーの分子設計、およびその精密合成が強く求められている。そこで著者は糖鎖の有する特異的な分子認識能に着目し、ポリフェニルアセチレンの側鎖へ糖鎖を導入した。本論文は、糖鎖が糖結合性タンパク質(レクチン)や金属カチオンを特異的に認識し、捕捉することに伴う主鎖らせん構造変化の詳細を明らかにしている。

本論文の概要、および評価できる成果などについては以下に要約される。

著者は D-グルコース、および D-ガラクトースをアノマー選択的に側鎖に有するポリフェニルアセチレンを精密合成し、その主鎖高次構造、外部刺激応答性、およびレクチン認識能について検討した。紫外-可視 (UV-vis) および円二色性 (CD) スペクトル測定により、全てのポリマーが一方巻らせん構造を形成したことを明らかにした。また、溶媒に応答してポリマーのらせん構造が変化し、それに伴い UV-vis および CD スペクトルも大きく変化することを見出した。これは、らせん構造のピッチや巻き方向が変化することにより、主鎖の有効共役長やキラリティーが変化したことを示唆するものであった。さらに、これらのポリマーはレクチンに対して、対応する単糖よりも強い結合能を有した。これは、糖鎖がポリマー主鎖に密集して結合することにより分子認識能が増

大する、いわゆる糖鎖クラスター効果によるものであった。また、特に、糖鎖をらせん状に三次元配列することによるレクチン結合能の変化を初めて見出した点は評価に値する。例えば、ピーナツレクチンのガラクトースに対する親和性はアノマー位の立体配置によらず同じであるが、 α -および β -ガラクトースを逆方向巻きのらせん状に配列することにより、結合定数に差が生じることを明らかにしている。

著者はまた、カチオン補足能を有する糖鎖(糖鎖イオノフォア)を側鎖に有するポリフェニルアセチレンを精密合成し、その主鎖高次構造、および側鎖の金属カチオンゲスト捕捉に伴う主鎖高次構造の変化について検討した。末端をフェニルアセチレン官能基化した(1 $\rightarrow$ 6)-2,5-アンヒドロ-3,4-ジ-O-エチル-D-グルシトール(糖鎖マクロモノマー 1)を合成し、フェニルアセチレンと共重合することにより、側鎖に糖鎖イオノフォアを有するポリフェニルアセチレン(糖鎖ポリマー)を得た。UV-vis および CD スペクトル測定より、糖鎖ポリマーの主鎖が一方方向巻らせん構造であることを明かにした。次に、金属カチオンゲストと糖鎖ポリマーのホスト-ゲスト相互作用に伴う CD スペクトルの変化を観察した。この結果、イオン半径が 1.16 Å 以上の金属カチオンを糖鎖イオノフォアが捕捉した時、糖鎖ポリマーのらせん構造が反転することを見出した。さらに、著者は糖鎖イオノフォアの鎖長や共重合組成比などが異なる様々な糖鎖ポリマーを合成し、金属カチオン捕捉に伴うらせん構造変化の詳細を検討した。糖鎖マクロモノマー 1 の約半分の鎖長を有する糖鎖マクロモノマー 2、および糖鎖マクロモノマーの繰り返しユニット構造を有するモノマー (3) を合成し、これらの単独重合やフェニルアセチレンとの共重合を行った。続いて、金属カチオンゲストの添加に伴う糖鎖ポリマーのらせん構造変化について検討した。この結果、糖鎖マクロモノマー 1、および 2 を側鎖に有する糖鎖ポリマーは、糖鎖の鎖長や共重合組成比に関わらず、ゲスト添加に伴いらせん反転する事が明らかとなった。一方、金属カチオンを捕捉しない 3 を側鎖に有する糖鎖ポリマーはゲストを添加してもららせん構造を変化させなかった。以上より、糖鎖イオノフォアと金属カチオンとのホスト-ゲスト相互作用が、糖鎖ポリマーのらせん反転を引き起こすことを見出した。

これを要するに、著者は種々の糖鎖修飾らせん状ポリフェニルアセチレンを精密合成し、その外部刺激応答性、分子認識能についての詳細を明らかにした。すなわち、分子認識部位としての糖鎖と、刺激応答部位としての π 共役らせん主鎖構造を併せ持つ新規な機能性高分子を開発し、らせん高分子の新知見を得たものであり、関連分野の今後の発展に貢献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。