

(様式7)

## 学位論文審査結果の要旨

氏名	武田 尚子
審査委員	委員長 _____ 田村 純一 _____ 印 委員 _____ 斎本 博之 _____ 印 委員 _____ 伊藤 敏幸 _____ 印 委員 _____ 伊福 伸介 _____ 印 委員 _____ 野上 敏材 _____ 印
論文題目	位置選択的硫酸化グリコサミノグリカンオリゴ糖の合成研究
審査結果の要旨	<p>武田氏は、グリコサミノグリカンの分子の微細構造と生理活性の関係を分子レベルで明らかにするため、構造が明確な以下の二種のオリゴ糖の精密化学合成に関する研究を行った。</p> <p>①ヘパラン硫酸オリゴ糖の合成：がん細胞は転移をする際、ヘパラーゼを多量に放出して基底膜を構成するヘパラン硫酸プロテオグリカンを分解するため、がん患者の血中のヘパラーゼ濃度は健康者より高くなる。がん細胞によって分泌されるヘパラーゼを鋭敏に検知できるように、ヘパラーゼに特異的なヘパラン硫酸四糖の合成を行った。糖骨格の合成に際しては、単糖同士の縮合に続く二糖同士の縮合を、いずれも詳細な実験に基づく考察と再度の条件検討により、収率よく立体選択的に行うことに成功した。最終行程のN硫酸化では、塩基として水酸化ナトリウムを使用した場合、特定の水酸基が硫酸化される異常な結果を詳細に解析した。非還元末端側のカルボニル基と当該水酸基がナトリウムイオンと錯体を形成して水酸基が活性化されたと考え、塩基をトリエチルアミンに変えることによりこの問題を解決し、標的化合物のみ高収率で得ることに成功した。以上の結果は、糖質化学で権威のある <i>Carbohydrate Research</i> 誌に掲載された。</p> <p>②ケラタン硫酸オリゴ糖の合成：ケラタン硫酸オリゴ糖が軸索神経障害作用に影響を及ぼしていることが明らかになりつつある。位置特異的に硫酸化されたケラタン硫酸オリゴ糖と生理活性との関係を明らかにするため、四種類の硫酸化パターンを持つケラタン硫酸二糖を系統的かつ効率的に合成した。糖鎖合成に際しては、反応機構を詳細に解析して副生成物の発生を抑制し、高収率かつ立体選択的に糖鎖骨格を得ることに成功した。続く一連の行程により、四種類の硫酸化パターンを持つケラタン硫酸二糖保護体を得た。最後にすべての保護基を除去し、ビオチンリンカーを結合させることにより目的物である四種類の硫酸化パターンを持つケラタン硫酸二糖を得ることに成功した。以上の結果は、日本農芸化学会の国際誌である <i>Bioscience Biotechnology Biochemistry</i> 誌に掲載が決定している。</p> <p>本学位請求論文は、糖鎖の微細構造と生理活性の関係を分子レベルで明らかにするため、構造が明確なオリゴ糖鎖の化学合成に大きく寄与するものであり、博士（工学）を授与するにふさわしい論文であると判定する。</p>