

## 学位論文審査の結果の要旨

氏名	Yi Ruiqin
審査委員	<p>主査 一柳 剛 (印)</p> <p>副査 會見 忠則 (印)</p> <p>副査 山本 達之 (印)</p> <p>副査 石原 亨 (印)</p> <p>副査 赤壁 善彦 (印)</p>
題目	The synthetic study of inner-core oligosaccharides of lipopoly- and lipooligosaccharides produced by gram-negative bacteria: Construction of 4,5-branched 3-deoxy-D-manno-oct-2-ulonic acid structure
<p>審査結果の要旨 (2,000字以内)</p> <p>Yi Ruiqin 氏から提出された表題の学位論文について、平成 27 年 7 月 28 日に実施した口頭発表も踏まえて、5名の審査委員で審査を行った。</p> <p>グラム陰性細菌が細胞外膜に産生する複合糖脂質リポ多糖(LPS)やリポオリゴ糖(LOS)は、ヒトにおいて免疫原性を示すことから、病原性細菌感染症に対するワクチン開発の標的分子となっている。LPSはO抗原多糖、コアオリゴ糖、そしてLipidAからなり、LOSはO抗原を欠損した構造をしている。このうちコアオリゴ糖は細菌の属によって糖鎖構造が保存され、主に哺乳類は産生しない8炭糖の3-デオキシ-D-マンノオクト-2-ウロン酸(Kdo)および7炭糖のL-グリセロ-D-マンノヘプトース(Hep)で構成されている。ワクチン開発に資するコア糖鎖の化学合成研究は未だ未開拓である。Yi Ruiqin 氏は多くの属のコアオリゴ糖には4,5分岐したKdo構造が共通して保存されていることに着目し、このような分岐糖鎖の効率的な化学合成法の確立を目指して研究に取り組んだ。そして主に2つの研究を実施し、以下のような成果をあげた。</p> <p>1. 4,5-分岐 Kdo 糖鎖の新しい合成経路の確立</p> <p>これまでに合成が達成されている4,5-分岐 Kdo の合成では、5位水酸基へ糖を導入後4位水酸基を脱保護、続いて4位に糖を導入する経路が報告されている。Yi 氏ははじめに4位に糖を導入したKdo 2糖の5位水酸基への糖の導入という新しい経路での合成方法を試みた。その結果、糖の構造にかかわらず良好な収率および立体選択的に分岐糖合成が出来ることを明らかにした。この結果は一般的にガラクト配座の1,2-シスジオールでの連続分岐糖鎖合成において困難であるとして避けられてきた、アキシアル水酸基への後からの糖ユニットが導入可能であることを見いだしたものである。一方で糖供与体を過剰量用いる必要があり、より大きな糖鎖を合成する際の課題を明らかにした。</p>	

## 2. ブロック合成による 4,5 分岐糖鎖の合成

前項で見いだされた 4,5 分岐 Kdo 糖鎖の合成方法での合成限界を突き止めること, およびコアオリゴ糖鎖を認識するヒト抗体のエピトープを解明するための糖鎖ライブラリの合成糖鎖を検討した。すなわち, 供与体にオリゴ糖を用いてのブロック縮合が可能であるかを検証, さらに *Neisseria* 属 LOS の部分糖鎖のライブラリ構築を目指した。その結果, 単糖供与体で使用可能であったエステル系保護基を有するオリゴ糖供与体では目的とする 4 糖, 5 糖合成が出来ないことが明らかになり, 糖供与体あるいは受容体の反応性向上が必須であることを明らかにした。同時に反応点近傍の水酸基をエーテル系保護基であるベンジル基へと変更することでこの問題を解決することに成功し, ブロック合成での 4,5 分岐糖合成を初めて達成した。この合成を発展させるため, *Neisseria* 属 LOS の 3 種類の 4 糖および 5 糖糖鎖合成を検討し, オリゴ糖レベルでの合成可能であることを実証した。さらに全ての保護基の除去に成功し分子プローブとして利用できるレベルでの合成に成功した。

以上, 本学位論文は, LPS/LOS のコア糖鎖の合成といった糖鎖工学分野の発展だけにとどまらず, 病原性細菌の LPS/LOS の内部コア糖鎖のライブラリ作成とアレイ化による感染菌判定のための診断ツール開発の分野, ワクチン開発に必要なエピトープ解明, コア糖鎖と免疫機構との関係解明などの医学系分野への貢献が期待される。このことより博士 (農学) の学位を与えるに十分な価値を有すると判断された。