

(様式第 13号)

## 学 位 論 文 要 旨

氏名: 田村 敬裕

題目: 筋組織の再構築を指向したコアM3 *O*-マンノシルグリカンの合成研究  
(Synthetic study on core M3 *O*-mannosyl glycan designed for reconstruction of muscular tissue)

---

最近、新型コロナウイルス SARS-CoV-2 によるパンデミックの影響でウイルスと糖鎖の関係について大きく注目されることとなった。糖鎖の生体内の機能はウイルスとの相互作用のみならず、さまざまな場所で発揮されており、例えば、タンパク質が糖鎖を介して結合することで、筋線維を安定化させる役割も担う。ジストログリカン (DG) はジストロフィン-糖タンパク質複合体の構成成分として、骨格筋から発見された糖タンパク質である。筋原線維は筋線維の微細構造の構成単位であり、その細胞膜は IV 型コラーゲンからなる基底膜に覆われている。DG は筋細胞膜を貫通するように存在し、 $\alpha$  と  $\beta$  の 2 つのサブユニットで構成されている。 $\alpha$ -DG は糖鎖修飾を受け、 $\beta$ -DG は膜貫通してジストロフィンと結合する。DG はコア M3 *O*-マンノシルグリカン (MG) と呼ばれる修飾糖鎖を介して、細胞外マトリックスであるラミニンと結合し、基底膜と細胞骨格を繋ぎ止め、筋線維を安定化させる役割を担っている。

第一章第一節では、筋線維における糖鎖の役割について概説した。コアM3 *O*-MGのRboP (リビトールリン酸) が二つ結合した部分はタンデムRboPと呼ばれる。また、LARGEによって交互に付加されるXyl (キシロース) とGlcA (グルクロン酸) からなるコアM3 *O*-MGの繰返し糖鎖部分はマトリグリカンと呼ばれ、ラミニンと直接相互作用している。第二節では、*O*-MGの生合成機構について、また、ラミニンなどと直接結合する糖鎖がコアM3 *O*-MGであることについて述べた。第三節では、糖鎖異常型筋ジストロフィー症の発症要因について述べた。第四節では、その要因に対して、筆者はラミニンとの結合能を持つマトリグリカン部分を別途合成し、投与することで、バイパス的にジストログリカンとラミニンを連結することを考案した。また、コアM3 *O*-MGの欠損糖鎖を補う糖鎖を外部から投与すれば、変異により伸長されない糖鎖部分をスキップして伸長できると考えた。そこで、酵素的な合成が困難な、Xyl $\beta$ 1-4Rbo部分を主骨格とする糖鎖を合成し、一連の糖鎖伸長のプライマーをデザインし、構築することとした。

第二章第一節では、Xylが容易に環反転しやすいため、アノマー効果を期待した立体制御が困難であることについて述べた。また、1,2-*cis*グリコシドの選択的形成について概説した。第二節では、分子内アグリコン転移反応を用いて1,2-*cis*グリコシド結合を有するXyl $\alpha$ 1-3GlcA二糖単位の合成を行った。完全な立体制御には成功したが、満足な収率にならなかった。

しかし第三節では、収率改善を目的とした従来のグリコシル化法によって得たジアステレオマーの混合物を、筆者が開発した特異的溶媒分離法によって分離できることを発見し、目的とするXyl $\alpha$ 1-3GlcA二糖を立体選択的に得ることに成功したことについて述べた。

第三章第一節では、マトリグリカンの合成経路の設定と、NHSエステル反応を用いた糖鎖の機能化について概説した。第二節では第二章で立体選択的に得たXyl $\alpha$ 1-3GlcA二糖単位のオリゴマー化を行った。Acタイプ二糖供与体を用いた二糖受容体との縮合は、供与体の反応性の低さから四糖を得ることができなかった。他方、Bzタイプ二糖供与体を用いた二糖受容体との縮合では、Acタイプ二糖供与体と比較して安定性の高い供与体であったことから四糖を得ることができた。第三節では、第二節で得られた四糖を伸長させ六糖を得た。しかし、脱保護した直鎖状六糖はミセル様構造を形成しており、オリゴマー化後の機能化が困難であった。第四節では、機能化されたリンカーをあらかじめ二糖受容体に結合させ、オリゴマー化を行った。その結果、上述の問題を回避し、機能性マトリグリカン六糖の合成に成功した。

第四章第一節では、RboP転移酵素であるFKRPと、Xyl転移酵素であるRXYLT1が、高い基質特異性を有していることについて概説した。第二節では、酵素的な合成が困難であるXyl $\beta$ 1-4Rboを含むオリゴ糖の合成を行った。Xyl $\beta$ 1-4Rbo二糖のXyl残基がC1配座と1C配座の配座異性体の混合物として得られたことについて原因を考察した。第三節では、合成したXyl $\beta$ 1-4Rbo単位を使用し、還元側と非還元側にそれぞれ伸長させた誘導体を合成した。

第五章第一節では、福山型筋ジストロフィー症が、FKTNが変異することにより発症することについて述べた。第二節では、酵素的糖鎖伸長のプライマーとなるように異なるアグリコンを装着させたRbo5P-3GalNAcを合成した。第三節では、Rbo5P-3GalNAcを非還元側に伸長させたRbo5P-1Rbo5P-3GalNAcおよびXyl $\beta$ 1-4Rbo5P-1Rbo5P-3GalNAcを合成した。欠損遺伝子によって生合成できない糖鎖部分を補う形で投与することで、これらは筋肉組織の再構築に役立つことが期待される。