

学位論文審査の結果の要旨

Summary of Doctoral Dissertation Examination

氏 名/Name	田村 敬裕
審査委員 Examining Committee	Chief Examiner 主 査 一柳 剛 (印)
	Assistant Examiner 副 査 山本 達之 (印)
	Assistant Examiner 副 査 石原 亨 (印)
	Assistant Examiner 副 査 宮田 浩文 (印)
	Assistant Examiner 副 査 上野 琴巳 (印)
題 目 Title	筋組織の再構築を指向したコア M3O-マンノシルグリカンの合成研究
<p>本研究では、筋肉組織の安定化に糖鎖が不可欠であることが近年明らかになったことを受け、申請者は当該糖鎖（O-マンノシルグリカン）を有機合成化学的に再構築し、先に報告された天然物の糖鎖構造が正しいことを実証した（基礎論文1）。続いて、筋ジストロフィー症の原因の多くが遺伝子異常による糖鎖の生合成不全であることに着目し、欠損糖鎖を有機化学的に正確に合成することで、これを外部から供給して当該糖転移段階をスキップさせる治療法の開発の基礎的検討を行った（基礎論文2）。具体的には以下のように研究をまとめている。</p> <p>第一章では、糖鎖異常型筋ジストロフィー症の発症要因に対して、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・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、遺伝子変異により伸長されない糖鎖形成段階をスキップさせるため、欠損糖鎖を外部から投与方法を考えた。一連の酵素的糖鎖伸長のプライマーをデザインした。</p> <p>第二章では、共通二糖Xyl1-3GlcAのα β混合物について、特異的溶媒分離法によって所望のα異性体が分離できることを発見し、目的とするXylα1-3GlcA二糖を得ることに成功した。</p> <p>第三章では、二章で得た共通二糖のオリゴマー化を種々検討し、保護基や縮合条件の最適化を行い、末端にアルキンを有する機能性六糖の合成に成功した。</p> <p>第四章では、酵素的な合成が困難である Xylβ1-4Rbo を含むオリゴ糖の合成を行い、Xylβ1-4RboP5-1Rbo や Xylα1-3 GlcAβ1-4Xylβ1-4Rbo の合成に成功した。</p> <p>福山型筋ジストロフィー症はRboPを転移する酵素（FKTN）が変異することにより発症する。そのためマトリグリカン中のRbo5P-3GalNAcが生合成できない。第五章では、酵素的糖鎖伸長のプライマーとなるように、UV特異的な官能基やクリック反応に供与できるアルキンを有するいくつかの異なるアグリコンを装着させたRbo5P-3GalNAcを合成した。Rbo5P-3GalNAcは次の段階の糖転移酵素であるFKRPの基質となることが実証され、生成物は位置特異的に天然型と一致することも証明できた。また、Rbo5P-3GalNAcを非還元側に伸長させたRbo5P-1Rbo5P-3GalNAcおよびXylβ1-4Rbo5P-1Rbo5P-3GalNAcも合成した。FKTN以降の糖転移酵素が欠損遺伝子によって生合成できない場合でも、当該糖鎖部分を補う形で投与することで、筋肉組織の再構築に役立つことが期待される。</p>	

これらの研究を進めるにあたっては、生化学的な情報を正確に収集し、問題点を的確に捉え、直ちに糖鎖合成の計画と実施に移った申請者の迅速な行動力が伺える。糖鎖合成は多段階反応を経て目的物の合成が完成することが多く、今回の一連の糖鎖合成では系統的なオリゴ糖鎖をいち早く得ることに工夫を重ね、多くの隘路を解決している。とりわけ着目すべきは、全く予想できなかった溶解度の差を丹念に観察して見出したことに代表される。本研究の大部分は十分に計画立案して実行に移したものであるが、予想を超えたところで問題解決に導いた点は高く評価できる。このことは2件の特許出願につながっている。申請者が在学中に合成したであろう化合物の数は膨大であると思われ、多くの実験の中から条件を最適化して得られた結果であることを考えると、申請者の研究に対する強い執念を感じられる。

申請者は修士課程から通算5年間で多くの学会発表を行っている。2018年国際糖質学会の若手口頭発表者にも選出（日本からは2名）され、国内においても2021年度日本糖質学会年会の最優秀発表ファイナリスト（8名）に選出されている。二つの基礎論文の質や掲載雑誌の斯界での評価も考慮すると、本研究が内外で高い評価を得ていることは論を待たない。加えて、これらの研究成果を複数の特許出願に結びつけていることは、知財保護の視点や研究者としての社会的責任を身につけていると判断できる。

以上のことを総合的に考慮して、審査委員5名全員は、田村敬裕氏が博士（農学）の学位を受けるに相応しいと判断した。