博士学位論文要旨

学位申請者氏名：碓井　瑠智雄

論　文　題　目：合成化学的手法を基盤とした高マンノース型糖鎖の構造多様性に関する研究

論文要旨：

本論文は、化学合成的手法を多角的に活用することで、高マンノース型糖鎖における分岐構造およびコア構造が生み出す構造的・配座的多様性に関する研究成果をまとめたものである。

高マンノース型糖鎖は、細胞内外において多様な機能・制御に関与する。しかし、その構造的特徴は、分岐構造の多様性と、コア構造周辺における配座的影響の双方が複雑に組合わさることで多面的となり、体系的な解析と理解を困難にしてきた。

緒論では、高マンノース型糖鎖の構造的特徴、入手法、および生物学的機能に関するこれまでの知見を整理した。入手法については、酵素的・化学的手法および生体試料からの調製法を概説した。また生物学的機能については、薬物探索の理解における高マンノース型糖鎖の役割とその重要性について述べる。

第 1 章では、糖鎖の入手において課題となる分岐異性体の獲得において、2 分岐鎖を同時に伸長する部分的グリコシル化法を用いて、分岐異性体の集合的合成法を開発した。これにより、分岐異性体を含む多様な分岐糖鎖のワンポットでの合成が可能となり、さらに分岐異性体の精製と同定を効率化した。これにより、多分岐鎖の部分的にグリコシル化法が、続く生物活性評価での比較実験に迅速に応用できる有用性を示した。

第 2 章では、*Galanthus nivalis* レクチン (GNL) への分岐特異性の解析を行った。GNL は、HIV などの広範なウイルスに対する中和能力を有するとされる抗ウイルス性レクチンであり、標的としてウイルス上の高マンノース型糖鎖を認識する。本章では、タンパク質サーマルシフト法を利用し、分岐異性体を含む親和性を反映したタンパク質安定化の解析を行った。その結果、糖鎖数や単一の結合様式ではなく、分岐鎖の組み合わせに依存した親和性の違いが明らかとなった。認識の特徴として、異なる分岐要素を識別する複数の結合ポケットを有し、分岐異性体の構成によって結合が調整される可能性が示唆された。

第 3 章では、高マンノース型糖鎖の分岐鎖の立体配座に着目し、コア構造の *N*-アセチル基の有無が、糖鎖の折り畳み配座に与える影響を解析した。複雑な立体配座を効率的に理解するため、*N*-アセチル基を有する天然型糖鎖 $Man_3GlcNAc_2$ と、*N*-アセチル基を持たない非天然型糖鎖 Man_3Glc_2 を化学的に合成し、2D-NMR 法 (NOESY) による立体配座を比較解析した。また、分子動力学 (MD) シミュレーションを併せて実施し、統合的な解析を行った。その結果、*N*-アセチル基はコア $GlcNAc_2$ の局所的な剛直性を増加させ、糖鎖全体の状態を安定化させるために深い折り畳み配座を誘起させることが明らかとなった。

本結果は、高マンノース型糖鎖を対象に、その合成法、レクチンによる特異性解析、およびコア構造による配座制御という多角的な視点から構造多様性に関して得られた知見を総括したものである。