

|         |   |    |    |
|---------|---|----|----|
| 氏名      | LI YING   |    |    |
| 授与学位    | 博士(工学)  |    |    |
| 学位記番号   | 博甲第142号   |    |    |
| 学位授与年月日 | 平成27年3月20日  |    |    |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項  |    |    |
| 学位論文題目  | Synthesis and biological activity of new spherical polylysine oligosaccharide dendrimers<br>(新規球状オリゴ糖鎖デンドリマーの合成と生理活性) |    |    |
| 論文審査委員  | 主査 教授   | 吉田 | 孝  |
|         | 准教授   | 菅野 | 亨  |
|         | 准教授   | 服部 | 和幸 |
|         | 准教授   | 佐藤 | 利次 |
|         | 教授  | 阿部 | 良夫 |

### 学位論文内容の要旨

デンドリマーは規則的多分枝構造、明確な分子量を持ち、末端に種々の反応性官能基を導入することで、クラスター効果により末端基の機能性発現が可能になる。デンドリマーは1985年 Tomalia らによって初めて報告され、1993年に Roy らにより糖鎖デンドリマーが発表され、その合成と応用は医療工学分野で注目されている。糖鎖の細胞認識能の発現やウイルスやタンパク質との相互作用など新しい生理活性化合物として注目されている。

本研究ではリジンにより分子の中心部となるコアデンドリマーを合成し、末端に C6 アルキルスペーサーを介してセロビオースを導入した新規オリゴ糖鎖デンドリマーを合成した。抗 HIV 作用およびモデルタンパク質としてポリリジンとの相互作用を SPR、DSL、ゼータ電位測定によって調べた。

1,4-ジアミノブタンを出発物質として、ジボックリジンを1回、2回、3回と繰り返して縮合させ、デンドリマー第1世代、第2世代、第3世代をそれぞれ75、82、83%の収率で合成した。糖鎖デンドリマーの表面糖鎖の自由度を高め、糖鎖の機能性を発揮できるように、直鎖 C6 アルキル鎖スペーサーをデンドリマーとセロビオース間に挿入したオリゴ糖鎖デンドリマーをそれぞれ48(第1世代)、53(第2世代)、55%(第3世代)の収率で合成した。NMR、IR、MALDI-TOF-MS等を用いて構造解析を行った。さらに硫酸化し抗 HIV 性等を調べた。SPR、DSL、ゼータ電位測定を行った。

合成した球状の新規オリゴ糖鎖デンドリマーの糖鎖導入割合は、第1、2、3世代それぞれ4(最大4)、6.8(最大8)、11(最大16)となり、第2、3世代で置換割合が低いのはデンドリマー構造の立体障害のためと考えた。さらに硫酸化して抗 HIV 作用を調べ、低毒性で高い活性を示すことが分かった。作用メカニズムは硫酸基に由来する(-)電荷とリジンのアミノ基に由来する(+)電荷との静電的相互作用と考えられるので、SPR、DSL、ゼータ電位測定装置で検討した。以上により新しい糖鎖デンドリマーの合成と通常では分子量が小さく生理活性を発現しないオリゴ糖鎖の生理活性をクラスター効果によって発現させることに成功した。合成の道筋を完成できたので、今後はオリゴ糖鎖の種類や長さを変化させて種々のオリゴ糖鎖の生理活性について検討する。

## 論文審査結果の要旨

デンドリマーは規則的多分枝構造、明確な分子量を持ち、末端に種々の反応性官能基を導入することで、クラスター効果により末端基の機能性発現が可能になる。1985年に Tomalia らによって初めて報告され、1993年に Roy らにより糖鎖デンドリマーが発表され、その合成と応用は医療工学分野で注目されている。糖鎖の細胞認識能の発現やウイルスやタンパク質との相互作用など新しい生理活性化化合物として注目されている。

本研究で申請者はリジンにより分子の中心部となるコアデンドリマー第1、第2、第3世代を合成し、それぞれの末端にC6アルキルスパーサーを介してセロビオースを導入した新規オリゴ糖鎖デンドリマーを合成した。アルキルスパーサーの導入は、デンドリマー末端のオリゴ糖鎖の自由度を高めクラスター効果による生理活性発現をより効果的にするためである。オリゴ糖鎖自身に生理活性はほとんど見られないが、申請者はデンドリマー化し世代数が大きくなるに従い抗HIV性が発現されることを見出した。さらに硫酸化オリゴ糖鎖デンドリマーとポリリジンをモデルタンパク質とした相互作用をSPR、DSL、ゼータ電位測定など複数の大型分析装置によって解析し、抗HIV作用発現メカニズムはデンドリマーの世代数により相互作用も強くなることからオリゴ糖鎖のクラスター効果が抗HIV作用に係わっていることを明らかにした。

これらの成果は、国際専門学術誌に総合論文として掲載決定され、かつ学会での発表も行われている。本研究の成果は博士論文として必要な事項をすべて満たし、かつ研究の発展性も期待できる。よって、申請者は北見工業大学博士（工学）の学位を授与される資格があると審査委員会は認めた。