

論文審査の要旨および学識確認結果

報告番号	甲第 号	氏 名	太田 英介
論文審査担当者：	主査	慶應義塾大学教授	工学博士 戸嶋 一敦
	副査	慶應義塾大学教授	博士（理学）末永 聖武
		慶應義塾大学教授	理学博士 千田 憲孝
	慶應義塾大学名誉教授	工学博士 西山 繁	
	理化学研究所主任研究員	薬学博士 袖岡 幹子	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>学士(理学)、修士(理学)の太田英介君提出の学位請求論文は、「アルキンを有する代謝安定型 GM3 アナログの創製と光反応性基の開発に向けた基礎研究」と題し、全5章から構成されている。天然物や生理活性分子を用い、生命現象を解明するケミカルバイオロジー研究が、国内外で活発に展開され、そのための解析方法論も多く開発されている。一方で、1分子ではなく、ある集合体を形成することで、機能を発現する糖脂質のケミカルバイオロジー研究は、生細胞を用いた機能解析において、その構造の多様性から依然として難しい場合が多い。本研究では、糖脂質のケミカルバイオロジー研究に向けて、細胞内酵素によって容易に代謝されるなどの現状の糖脂質プローブの問題点を克服し、かつ検出容易な新たな方法論の提案と、その有効性を実証するための基礎研究を行った。</p> <p>第一章では、本研究の着想に至る背景と、具体的な目的について述べている。すなわち、代謝安定型ガングリオシド GM3 アナログの設計コンセプト、およびその有効性について言及している。また、これまでに報告されている GM3 の光反応性プローブを用いた研究例を概観し、それらの問題点（代謝不安定性や光反応性基の構造と導入位置の問題）を明確にしている。さらに、これらのことを考慮した理想的な GM3 の光反応性プローブを提案し、これを実現するために克服すべき2つの課題（代謝安定型 GM3 アナログへの検出基のためのアルキンタグの導入と、糖部分に導入できる光反応性基の開発）を示している。</p> <p>第二章では、光反応性プローブとして有効な代謝安定型 GM3 アナログへのアルキンの導入について述べている。すなわち、効率的グリコシル化反応と保護基の最適化により、種々の位置にアルキンを導入した代謝安定型 GM3 アナログを合成している。さらに、合成した化合物の生物活性評価を行い、アルキンの導入位置によって生物活性が異なることを見出し、また、GM3 アナログとして、本来の生物機能に影響を与えないアルキンの導入位置を決定した。</p> <p>第三章では、糖-タンパク質相互作用の解析を指向した光反応性基の開発について述べている。すなわち、既存の光反応性基の特徴を概観し、新たな光反応性基として、一置換 α-ケトアミドを、提案、設計した。さらに、マンノースとコンカナバリン A の相互作用を、糖-タンパク質相互作用のモデルとし、一置換 α-ケトアミドを有するマンノースプローブを合成した。また、本プローブの水中での光分解速度や分解物の解析、相互作用の熱力学的評価、および光親和性標識実験により、一置換 α-ケトアミドが、光反応性基として機能することを示した。さらに、一置換 α-ケトアミドの光分解物の解析過程において、新規光誘導型シクロプロパノール形成反応を見出し、$N\alpha$-プロトンを持たない α-ケトアミドでは、本反応が定量的に進行することを示した。</p> <p>第四章では、$O\alpha$-プロトンを持たない α-ケトエステルの光反応性基としての有効性について述べている。すなわち、$O\alpha$-プロトンを持たない α-ケトエステルの光反応では、分子間でカップリング反応が進行することを見出している。本反応は α-ケトエステルとアルコールやアミドなどの様々な分子とのカップリング反応に適応可能であり、タンパク質を構成するアミノ酸誘導体とのカップリング反応にも応用出来ることを示した。これらの結果は、α-ケトエステルが光親和性標識のための新たな官能基として利用可能であることを示している。</p> <p>第五章では総括として、各章により得られた成果をまとめて記述するとともに、今後の糖脂質研究の展望について簡潔に述べている。</p> <p>以上、本論文の成果は、糖脂質のケミカルバイオロジー研究において、有用かつ新しい糖脂質プローブの設計指針を提案しており、未解明なことの多い分野である糖脂質のケミカルバイオロジー研究に貢献することが期待され、学術的に意義深い。よって、本論文の著者は博士(理学)の学位を受ける資格があるものと認める。</p>			
学識確認結果	学位請求論文を中心にして関連学術について上記審査委員で試問を行い、当該学術に関し広く深い学識を有することを確認した。 また、語学（英語）についても十分な学力を有することを確認した。		