

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	大塚 祐也	
論文審査担当者：	主査	慶應義塾大学教授	工学博士	佐藤 智典
	副査	慶應義塾大学教授	農学博士	井本 正哉
		慶應義塾大学教授	博士(理学)	藤本 ゆかり
		慶應義塾大学准教授	博士(工学)	高橋 大介
(論文審査の要旨)				
<p>学士(理学)・修士(理学) 大塚 祐也君提出の学位請求論文は「Analysis of Glycosaminoglycan Biosynthetic Intermediates and Development of Comparative Quantification Method Using Novel β-Xylosides (新規 β-キシロシドを利用したグリコサミノグリカン生合成中間体の解析と糖鎖伸長生成物の比較定量法の開発)」と題して、6章で構成されている。</p> <p>グリコサミノグリカン (GAG) は、細胞外マトリックスとしてアニオン性多糖であり、様々な細胞間相互作用に寄与している生体高分子である。GAG はその鎖長や修飾基により極めて複雑かつ不均一な構造を有しており、その構造多様性は種々の生理機能と密接に関連している。GAG の構造はその生合成経路に依存しており、GAG の構造・機能相関研究を行うには、生合成中間体を含む GAG 生合成経路を評価する必要がある。細胞での GAG の生合成の研究では、その様な中間体を単離して解析することは困難である。そこで、著者は、β-キシロシドを有した糖鎖プライマー法による評価を実施している。本論文では、GAG 生合成中間体の解析に適した新規 β-キシロシドが合成され、それを糖鎖プライマーとして利用することで、細胞における GAG 生合成中間体を比較定量する手法の開発が行われている。</p> <p>第1章では、GAG と β-キシロシドに関するこれまでの研究が概説されており、本論文の目的が述べられている。</p> <p>第2章では、GAG 鎖を伸長する糖鎖プライマーである <i>O</i>-キシロシルアミノ酸残基を有する β-キシロシドを合成しており、化学酵素的縮合法を利用した新たな合成方法を確立している。</p> <p>第3章では、合成した4種類の β-キシロシドを正常ヒト皮膚線維芽細胞と相互作用させることで糖鎖伸長生成物を獲得して、β-キシロシド間での比較解析が行われている。質量分析装置での構造解析における測定条件の最適化を行うことで、GAG 生合成中間体であるリン酸化糖鎖の検出に成功している。これにより GAG 中間体オリゴ糖を含む糖鎖伸長能の解析に適した β-キシロシドが得られている。</p> <p>第4章では、糖鎖プライマーとして安定同位体で標識した β-キシロシドを用いて、糖鎖伸長生成物の比較定量解析法の確立を行なっている。さらに、この方法を用いて、細胞での GAG の生合成阻害剤の作用機序の解析に有用であることが示されている。</p> <p>第5章では、外因性の硫酸化 GAG が細胞の GAG 生合成能に与える影響を、第4章で確立した比較定量法によって検証している。これにより、特定の硫酸化 GAG が GAG の生合成能を亢進している事を定量的に評価している。</p> <p>第6章では、結論として本論文を総括し、確立した比較定量法の展望について述べられている。</p> <p>本論文では、新たに作製した β-キシロシドを用いた糖鎖プライマー法により、細胞における GAG 生合成能を定量的・定性的に評価することが可能であると述べられている。本論文で開発された手法は、GAG の生合成機構や構造・機能相関などに関する研究を推進するための技術基盤となり、糖鎖の関係する生物科学的研究に寄与するだけでなく、特定の構造を有する GAG の生理作用に基づく新たな創薬への展開が期待される。よって、本論文の著者は博士(工学)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会委員で試問を行い、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。			