

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	孟 継坤
論文審査担当者：	主査	慶應義塾大学准教授	博士(工学) 高橋 大介
	副査	慶應義塾大学教授	工学博士 戸嶋 一敦
		慶應義塾大学教授	博士(理学) 藤本 ゆかり
		慶應義塾大学教授	博士(理学) 末永 聖武
		慶應義塾大学教授	博士(薬学) 荒井 緑
(論文審査の要旨) 学士(工学)、修士(農学) 孟継坤君の学位請求論文は、「Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of Mannosylerythritol Lipid Analogues and α-Galacto-Oligosaccharides (マンノシルエリスリトールリピッド類縁体と α-ガラクトオリゴ糖の合成および構造活性相関研究)」と題し、序論、本論第1章、第2章、および結論で構成されている。 天然由来の生物活性分子、医薬品、および機能性マテリアルの中には、1,2-<i>cis</i> グリコシド結合を有する糖質 (1,2-<i>cis</i> グリコシド) が数多く存在しており、これらの誘導化による新たな医薬品のリード化合物や高機能性マテリアルの創出が期待されている。しかし、天然から得られる糖質は、糖鎖長、脂肪鎖長、および結合様式などが不均一であることが多く、化学合成による単一な 1,2-<i>cis</i> グリコシドの供給および詳細な構造活性相関の解明が強く求められている。一方、1,2-<i>cis</i> グリコシドの立体選択的合成は依然として困難であり、有機合成化学分野において克服すべき重要な課題の一つである。このような背景の中、当研究室では、有機ホウ素触媒を用いて、1,2-<i>cis</i> グリコシドを立体選択的に合成するホウ素媒介アグリコン転移 (BMAD) 反応の開発に成功している。本論文では、BMAD 反応を用いた天然糖脂質マンノシルエリスリトールリピッド (MEL) 類縁体と α-ガラクトオリゴ糖 (α-GOS) の合成および構造活性相関研究について記述している。 序論では、当研究室で開発した BMAD 反応、MEL と α-GOS の化学構造、過去の合成例、および生物活性について概説している。さらに、本研究の目的および位置付けについて記述している。 本論第1章では、BMAD 反応を用いた MEL 類縁体の合成と、肌荒れ改善活性およびがん細胞に対する選択毒性に関する構造活性相関研究について記述している。MEL は、優れた界面活性と保湿効果を有することから、化粧品素材として実用化されているだけでなく、抗がん活性などの興味深い生物活性を発現することから近年注目を集めている。そこで本研究では、肌荒れ改善活性と上皮がん細胞選択毒性を併せ持つ新たな高機能性化粧品 (コスメシューティカル) 素材の創出を目的とし、4 種類の新規 MEL 類縁体のデザイン、合成、および機能評価を行った。その結果、4-<i>O</i>-(4',6'-<i>di-O</i>-acetyl-2',3'-<i>di-O</i>-decyl-β-D-mannopyranosyl)-(2<i>R</i>,3<i>R</i>)-threitol が、天然型 MEL よりも優れた活性を発現することを見出し、コスメシューティカル素材のリード化合物として有望であることを明らかにした。 本論第2章では、BMAD 反応を用いた α-GOS の全合成と免疫賦活活性に関する構造活性相関研究について記述している。α-GOS は、スクロースに対して重合度 (n) が不均一な α-ガラクトシドが連結した難消化性オリゴ糖であり、免疫賦活活性や腸内細菌叢改善活性を発現することから、機能性食品素材として利活用されている。そこで本研究では、BMAD 反応を鍵反応とし、重合度が異なる α-(1$\rightarrow$6)ガラクトシド結合を有する α-GOS (n=1-6) の全合成と免疫賦活活性を評価した。まず、D-ガラクトールと D-スクロースを出発物質とし、BMAD 反応を駆使することで、立体選択的かつ良好な収率で α-GOS (n=1-6) の全合成を達成した。次に、合成した α-GOS のマウスマクロファージ J774.1 細胞に対する免疫賦活活性を、食食促進作用とサイトカイン産生促進作用を指標として評価した。その結果、α-GOS (n=2) が、toll-like receptor 4 (TLR4) を介して顕著な免疫賦活活性を発現することを明らかにし、高機能性食品素材のリード化合物として有望であることを見出した。 結論では、本研究を総括し、今後の展開について簡潔に記述している。 以上、本論文における研究成果は、糖質合成の根幹をなすグリコシル化反応において、当研究室で開発した BMAD 反応の有用性を、複雑な天然型および非天然型糖質の合成で実証した点で学術的に意義深い。さらに、本手法をコスメシューティカル素材と高機能性食品素材のリード化合物の創出へ応用したことは、工業的にも意義深い。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。			
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。		