

A Thesis for the Degree of Ph.D. in Engineering

Synthesis and Structure-Activity Relationship
Studies of Mannosylerythritol Lipid Analogues
and α -Galacto-Oligosaccharides

September 2025

Graduate School of Science and Technology
Keio University

MENG JIKUN

報告番号	Ⓐ 乙 第	号	氏 名	孟 継坤
主 論 文 題 名 : 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)				
(内容の要旨) 天然由来の生物活性分子、医薬品、および高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の 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>-立体選択的グリコシル化反応は、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。そこで本論文では、BMAD 反応を用いて、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 (GOS) の全合成および構造活性相関研究について記述した。 序論では、当研究室で開発した BMAD 反応、MEL と α-GOS の化学構造や過去の合成例、および生物活性について概説した。さらに、本研究の目的および位置付けについて記述した。 本論第 1 章では、BMAD 反応を用いた糖脂質マンノシルエリスリトールリピッド (MEL) 類縁体の合成とがん細胞選択毒性および肌荒れ改善活性に関する構造活性相関研究について記述した。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、ある種の類縁体が、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た。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 反応を鍵反応とした、α(1$\rightarrow$6)ガラクトシド結合を有する α-GOS (糖鎖長 n=1-6) の全合成と機能評価を行った。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 (糖鎖長 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 (糖鎖長 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見出し、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、今後の展望について記述した。				

Thesis Abstract

No. _____

Registration Number	☒ "KOU" ☐ "OTSU" No. _____ *Office use only	Name	Jikun Meng
Thesis Title Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of Mannosylerythritol Lipid Analogues and α -Galacto-Oligosaccharides			
Thesis Summary Among biologically active natural products, pharmaceuticals, and functional materials, numerous carbohydrates feature 1,2-<i>cis</i> glycosidic bonds (1,2-<i>cis</i> glycosides). Derivatization of these structures is therefore expected to yield novel drug candidates and high-performance materials. However, naturally occurring carbohydrates are often heterogeneous in terms of carbon chain length, fatty acid chain length, and linkage types, creating to significant demand for the chemical synthesis of structurally well-defined 1,2-<i>cis</i> glycosides and for detailed elucidation of structure-activity relationships. Despite this demand, achieving stereoselective control in 1,2-<i>cis</i>-glycosylation reactions remains a major challenge and a key hurdle in organic chemistry. In this context, our laboratory has successfully developed the boron-mediated aglycon delivery (BMAD) method, which utilizes an organoboron catalyst to stereoselectively synthesize 1,2-<i>cis</i>-glycosides. In this thesis, the synthesis and structure-activity relationship studies of natural glycolipid mannosylerythritol lipid (MEL) analogues and α-galacto-oligosaccharides (GOS) through the BMAD method are described. The introduction provides an overview of the BMAD reaction developed in our laboratory, the chemical structures of MEL and α-GOS, previous synthetic approaches, and their reported biological activities. In addition, the purpose and scope of this study are outlined. First, the synthesis of MEL analogues using the BMAD reaction is described, along with their selective cytotoxicity against human skin cancer cells and recovery effect on damaged skin cells. MEL has attracted much attention in recent years not only for its excellent cosmetic properties, such as surface activity and moisturizing effect, but also for its cytotoxicity against cancer cells. In this study, four novel MEL analogues were designed and synthesized with the aim of creating highly functional cosmeceutical materials. Among these, one analogue exhibited particularly high biological activity, making it a promising candidate for cosmeceutical applications. Among them, it was found that a kind of MEL analogue had high activity, making it a promising candidate for cosmeceuticals. Next, the total synthesis of α-galacto-oligosaccharides (GOS) using the BMAD reaction is described, along with their immune-enhancing activity. α-GOSs are non-digestible oligosaccharides composed of different galactose units (n) attached to the glucose moiety of sucrose via α-galactosidic bonds. These compounds are used as functional food additives due to their immune-modulating and gut microbiota-enhancing activities. In this study, α-GOSs with chain lengths of n=1-6 were synthesized using D-galactal and D-sucrose as starting materials, employing the BMAD reaction as a key step to achieve the desired α-stereoselectivities in good yields. The immune-enhancing activities of the synthesized α-GOSs were evaluated through macrophage phagocytosis assays and cytokine production in J774.1 cells. It was revealed that α-GOS (n=2) was found to show the highest immune-enhancing activity via toll-like receptor 4 (TLR4). These results suggest that α-GOS (n=2) could serve as a natural immunomodulatory agent in functional foods. Finally, the thesis concludes with a summary of the findings and discusses future research prospects.			