

氏 名	THANH THI THU THUY
学位(専攻分野)	博 士 (工学)
学 位 番 号	博甲第271号
学位授与の日付	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規程第3条第3項該当
研究科・専 攻	工芸科学研究科 材料科学専攻
学 位 論 文 題 目	Structure of Sulfated Polysaccharides in Aqueous Solution (主査)
審 査 委 員	教授 梶原 莞爾 教授 原 三郎 教授 上田 充夫 助教授 浦川 宏

### 論文内容の要旨

多くの硫酸化多糖は種々の生理活性を有することで知られている。例えばヘパリンの抗血栓活性、硫酸化カードランの抗エイズ活性、カラゲーナンの抗癌活性が知られているが、その生理活性発現機構については分かっていない。特に硫酸基の位置がその活性発現に重要な鍵を握っていると考えられるが、通常の硫酸化多糖はほぼランダムに硫酸基がついており、各位置における硫酸基の役割を明らかにすることが必要である。

本研究では、硫酸基を位置選択的に付けた、或いははずしたカラゲーナン、カードラン、ヘパリンを調整し、それらの水溶液中の構造を電磁波散乱により解析すると共に、同試料のゲル化能や他のタンパク質との相互作用との様子を調べることにより、硫酸基が多糖の水溶液中の構造にどのような役割を持つか、またゲル化というような現象が糖鎖構造ならびに硫酸基の位置とどのように関連しているのかを、分子レベルで明らかにすることを目的としている。

ここで調整した試料はカラゲーナン、カードラン、ヘパリンの3糖鎖で、硫酸化と位置選択的脱硫酸を組み合わせることにより、位置選択的に硫酸化した試料を調整した。それら試料の水溶液の光散乱、小角X線散乱を測定し、各糖鎖全体の構造ならびに部分鎖構造を解析した。分子モデルを構築し、そのモデルから予想される散乱プロフィールと、観察されたプロフィールを比較することにより、糖鎖の溶液中における構造を視覚化し、硫酸基の位置と構造の関係を考察した。

論文は6章で構成され、第1章(序論)、第2章(方法)に続き、第3章(カラゲーナン)、第4章(カードラン)、第5章(ヘパリン)において上述した結果を纏め、第6章で全体の結果を纏めている。

第1章では、硫酸化多糖の特異性を概説している。硫酸化多糖の生理活性が硫酸基の位置、主鎖構造に依存すると考えられているが、それらの定量的な評価は未解決であること

を述べ、本研究の目的を明らかにした。

第2章は本研究の主な手段である電磁波散乱法を概略し、特に波長の異なる光散乱と小角X線散乱を組み合わせるメリットを強調している。

第3章では、位置選択的に硫酸基を持つ種々のカラゲーナンを調整し、そのゲル化挙動と電磁波散乱法により解析した水溶液中のカラゲーナンの構造を対照することにより、硫酸基の置換位置がカラゲーナンの構造にどのような影響を及ぼすか、またその結果としてゲル化機構がどのように変化するかを論述している。分子モデルを使ってのコンピューターシュミレーションにより、硫酸基の置換位置により、カラゲーナンヘリックス構造が不安定になること、またゲル化にはヘリックス形成とその会合が必要なことを確認した。

第4章は、位置選択的に脱硫酸化したヘパリンの結果である。位置選択的に脱硫酸化したヘパリンの抗血栓活性は、脱硫酸化の位置にあまり依存しないことが分かっている。本研究の結果は、脱硫酸化の位置に関係なく局所的なヘパリンの構造は円柱状であるが、その円柱状部分の長さは脱硫酸化の位置に依存するというものであった。つまりヘパリンの抗血栓活性はヘパリンの局所的な構造が関与しており、分子全体の構造の影響は小さいと考えられる。

第5章では、硫酸化カードランの水溶液中の構造を電磁波散乱と分子モデルを使って明かにした。従来、硫酸化カードランの抗エイズ活性は(1→3)-ベータDグルカン鎖特有の3重らせん構造に起因すると考えられてきた。本研究では硫酸化によりカードラン3重らせんはほどけて、ランダムコイル一本鎖になっていること、従って硫酸化カードランの抗エイズ活性は硫酸基とエイズヴィールス外被タンパク質との非特異的相互作用であると結論している。

第6章は全体のまとめで、構造と機能の相関を分子レベルで明らかにする重要性を強調し、本研究で開発した手法が今後有用多糖誘導体の分子設計に指針を与える鍵を握るだろうという期待を述べている。

### 論文審査の結果の要旨

本論文では、光散乱と小角X線散乱を組み合わせた手法により、溶液中の硫酸化多糖の構造を局所から全体まで統一的に解析し、ゲル化や他分子との相互作用の様子を分子レベルで理解することに成功した。糖鎖の分子間相互作用には、糖鎖の局所的構造が関与する場合と、置換基の種類のみに依る場合があることを明らかにした。従来直接構造解析をすることなく推論されてきた様々な生理活性発現機構が、必ずしも妥当でないこともあり、今後生理活性物質として、多糖誘導体を開発する指針を与える研究として意義がある。又本論文の一部は、次に示すようにレフリー制度のある学術誌に公表されており、成果は国内外で高く評価されている。

- 1) T.T.T.Thanh, Y.yiguchi, M.Mimura, H.Yasunaga, R.takano, H.Urakawa, K.Kajiwara, Molecular characteristics and Gelling Properties of Carrageenan Family. Part1: Preparation of novel carrageenan and dilute solution properties, in print. *Macromol. Chem. Phys.*
- 2) T.T.T.Thanh, H.Yasunaga, R.Takano, H.Urakawa, K.Kajiwara, Molecular characteristics and Gelling Properties of Carrageeenan Family. Part2: Tri-sulfated and tetra-sulfated carrageenans, *Polymer Buletin* **47**,305-312(2001).
- 3) T.T.T.Thanh, Y.yiguchi, M.Mimura, H.Yasunaga, R.takano, H.Urakawa, K.Kajiwara, Molecular characteristics and Gelling Properties of Carrageenan Family. Part3: Gelation of Carragrrnan Family in the Presence of Metal Salt, submitted to *Macromol. Chem. Phys.*

