

氏 名	つじ そうたろう 辻 爽太郎
学位(専攻分野)	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	博 甲 第 1 0 9 6 号
学位授与の日付	令和 5 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 ・ 専 攻	工芸科学研究科 バイオベースマテリアル学専攻
学 位 論 文 題 目	Development of Polymeric Water-Soluble Activated Esters for Glycopolymers (新規水溶性活性エステル担持高分子の開発と糖鎖高分子合成への利用)
審 査 委 員	(主査)准教授 田中 知成 教授 中 建介 教授 麻生 祐司

論文内容の要旨

本学位論文では、新規な水溶性活性エステル担持モノマーを開発し、その重合による水溶性活性エステル担持ポリマーの合成および水中での糖鎖高分子合成への利用について述べた。

第一章では、糖鎖を使った機能性高分子である糖鎖高分子およびその合成法について、活性エステルの利用を含む既往の報告を紹介し、本研究の位置づけと目的について述べた。

第二章では、*N*-hydroxysulfosuccinimide (sulfoNHS) を用いて新規な水溶性活性エステル担持モノマーを合成し、その水中での安定性を評価、重合によるポリマー合成、さらに水中での重合後修飾法による糖鎖高分子合成へと展開した。水溶性活性エステル担持モノマーに関する報告はこれまで非常に少なく、近年報告された sulfoNHS 担持アクリレート誘導体は、水中で容易に加水分解を受けるため、その半減期は 1 時間と不安定である。本章で新規に設計・合成したビニル基と活性エステル基の間にアルキル鎖を導入した sulfoNHS 担持アクリルアミド誘導体は、水中での半減期が 15 時間と従来よりも水中での安定性が向上した。さらに、合成した sulfoNHS 担持モノマーを用いて可逆的付加開裂連鎖移動 (RAFT) 重合を行い、側鎖に sulfoNHS 基を有するポリマーを合成した。得られた sulfoNHS 担持ポリマーは、モノマーよりも水中でさらに安定であることが明らかとなり、水中での重合後修飾法として、アミド化反応による糖鎖高分子合成に利用可能であることを実証した。得られた糖鎖高分子は、用いた糖に結合するレクチンおよびインフルエンザウイルスヘマグルチニンに対して糖クラスター効果によって強く結合することを確認した。

第三章では、2,3,5,6-tetrafluoro-4-hydroxybenzenesulfonic acid (sulfoTFB) を用いて新規な水溶性活性エステル担持モノマーとして sulfoTFB 担持アクリルアミド誘導体を合成し、その水中での安定性を評価、重合によるポリマー合成、さらに水中での重合後修飾法による糖鎖高分子合成へと展開した。ビニル基と活性エステル基の間に導入するアルキル鎖長の異なるモノマーを合成し、その水中での安定性を比較した結果、水中での半減期は最大 50 時間となり、アルキル鎖長が長くなるにしたがって安定性が向上することが明らかとなった。さらに、合成した sulfoTFB 担持モノマーを用いて RAFT 重合を行い、側鎖に sulfoTFB 基を有するポリマーを合成した。得られた sulfoTFB 担持ポリマーは水中で極めて安定であり、水溶性活性エステル担持モノマーおよびポリ

マーの水中での安定性は、アルキル鎖リンカーとテトラフルオロベンゼンの効果が大きいと結論づけた。また、水中でのアミド化反応による糖鎖高分子合成を行い、得られた糖鎖高分子は、用いた糖に結合するレクチンに対して糖クラスター効果によって強く結合することを確認した。

第四章では、第三章で合成した sulfoTFB 担持モノマーを用いて、糖鎖高分子を水中かつ空気雰囲気下でワンポット合成する手法を開発した。RAFT 重合など一般的なリビングラジカルラジカル重合は酸素存在下で実施不可能なため、不活性ガス雰囲気下または減圧下での重合が必須であるが、近年開発された光誘起電子移動-可逆的付加開裂連鎖移動 (PET-RAFT) 重合は、空気雰囲気下で実施可能である。よって、sulfoTFB 担持モノマーを空気雰囲気下かつ水中で PET-RAFT 重合を行った後、生成した sulfoTFB 担持ポリマーを単離精製することなく反応系内にオリゴ糖ペプチドなどアミノ基を含有する糖誘導体を添加し、活性エステル担持ポリマーの合成とポリマー側鎖上でのアミド化反応による重合後修飾を連続的にを行い、糖鎖高分子を水中で簡便にワンポット合成した。

第五章では、本研究により得られた結論を述べた。

論文審査の結果の要旨

本学位論文では、新規かつ水中で安定な水溶性活性エステル担持モノマーを開発し、その重合による水溶性活性エステル担持ポリマーの合成および水中での糖鎖高分子合成への利用について述べられている。

N-Hydroxysulfosuccinimide (sulfoNHS) または 2,3,5,6-tetrafluoro-4-hydroxybenzenesulfonic acid (sulfoTFB) を用いて新規な水溶性活性エステル担持アクリルアミド誘導体を合成し、その水中での安定性を評価、重合によるポリマー合成、さらに水中での重合後修飾法による糖鎖高分子合成へと展開した。近年報告された sulfoNHS 担持アクリレート誘導体は水中で容易に加水分解を受けるため、その半減期は 1 時間と不安定であるのに対して、本論文で合成した水溶性活性エステル担持モノマーの水中での半減期は sulfoTFB の場合に最大で 50 時間となり、水中での安定性が大きく向上したことが示された。さらに、重合によって得られた水溶性活性エステル担持ポリマーは、モノマーよりも水中でさらに安定であることを明らかにし、水溶性活性エステル担持モノマーおよびポリマーの水中での安定性は、アルキル鎖リンカーとテトラフルオロベンゼンの効果が大きいと結論づけている。また、得られた水溶性活性エステル担持ポリマーを用いた水中での重合後修飾法による機能性高分子合成として、アミド化反応による糖鎖高分子合成に利用可能であることを実証した。加えて、合成した sulfoTFB 担持モノマーに水中かつ空気雰囲気下での光重合とオリゴ糖ペプチドなどとの重合後修飾反応を組み合わせることにより、モノマーから糖鎖高分子を水中でワンポットかつオープンエアな条件で簡便に合成したことは、近年発展を続ける水中での化学反応および機能性材料合成への寄与が評価できる。得られた糖鎖高分子は、用いた糖に結合するレクチンおよびインフルエンザウイルスヘマグルチニンに対して糖クラスター効果によって強く結合することを定量的に評価している。

本論文の内容は、申請者を筆頭著者とする以下の 4 編の論文にまとめられ、レフェリー制度の

確立した国際的な学術誌に掲載されている。いずれの論文においても二重投稿等の研究者倫理に反するような背徳行為のないことを確認した。

1. Sotaro Tsuji, Yuji Aso, Hitomi Ohara, Tomonari Tanaka, Polymeric Water-Soluble Activated Esters: Synthesis of Polymer Backbones with Pendant *N*-Hydoxysulfosuccinimide Esters for Post-Polymerization Modification in Water, *Polymer Journal*, **2019**, 51, 1015–1022.
2. Sotaro Tsuji, Yuji Aso, Hitomi Ohara, Tomonari Tanaka, Aqueous Synthesis of Sialylglycopeptide-grafted Glycopolymers with High Affinity for the Lectin and the Influenza Virus Hemagglutinin, *Journal of Polymer Science*, **2020**, 58, 548–556.
3. Sotaro Tsuji, Kazuma Kobayashi, Toshiki Fujii, Hiroaki Imoto, Kensuke Naka, Yuji Aso, Hitomi Ohara, Tomonari Tanaka, Polymers with Pendant Water-soluble Tetrafluorobenzene Sulfonic Acid Activated Esters: Synthesis, Stability, and Use for Glycopolymers in Water, *Macromolecular Chemistry and Physics*, **2022**, 223, 2200072.
4. Sotaro Tsuji, Yuji Aso, Tomonari Tanaka, Aqueous One-pot and Oxygen-tolerant Synthesis of Glycopolymers Using Polymer-backbone-bearing Water-soluble Activated Esters, *Chemistry Letters*, **2023**, 52, 67–70.

以上の結果により、本学位論文の内容は十分な新規性と独創性ならびに高い学術的価値があると認められた。