





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第1242号	氏 名	小西 成樹
論文審査担当者	<div><div>(主査) 教授 牧野 一石</div><div>(副査) 教授 長光 亨</div><div>(副査) 教授 清原 寛章</div><div>(副査) 教授 小林 義典</div></div> <div></div>		
<p>〔論文題目〕</p> <p>マイクロフローリアクター式配糖化法を利用したサポニン誘導体ライブラリーの構築とその性質に関する研究</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>オンジサポニン A などの一部のサポニンは、経鼻接種インフルエンザ粘膜ワクチンアジュバント活性を発現することが明らかにされている。しかしながら、天然資源からの単離や化学的な全合成による物質供給が難しく、系統的な構造活性相関研究が行われていないのが現状である。加えてアジュバント活性の評価は、マウスを用いた <i>in vivo</i> 試験によって行われるため、スクリーニングには事前に有望な物理化学的性質をもつ化合物に限定して行う必要がある。アジュバント活性にはサポニンがもつ界面活性作用が重要であると考えられている一方で、一部のサポニンは赤血球の細胞膜に作用して溶血作用をもつことが懸念されている。このような背景を踏まえて小西氏は、①サポニン類の物質供給に関しては、入手容易なオレアノール酸に対してマイクロフローリアクター式配糖化法を適用することで、従来のバッチ式化学合成法による供給が困難であったサポニン類の化合物ライブラリーを構築し、②<i>in vivo</i> アジュバント活性試験に供する化合物を選別する目的で、合成したサポニン類を用いた界面活性作用と赤血球の <i>in vitro</i> 溶血作用との関係を明らかにする目的で研究を実施した。</p> <p>最初に小西氏はサポニン類の化合物ライブラリーの構築を行った。アグリコンとなるオレアノール酸には C3 位にヒドロキシ基、C28 位にカルボキシ基が存在するが、これらそれぞれの官能基にマイクロフローリアクターを用いる配糖化法を確立した。C3 位ヒドロキシ基への配糖化には、ベンゾイル基で保護されたイミダート糖を糖供与体として、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (TMSOTf) をプロモーターとすることで、短時間で高収率かつ高い再現性をもって β - グリコシドの導入を行っている。一方、C28 位カルボキシ基への配糖化には、アセチル基で保護されたイミダート糖を糖供与体として、三ふっ化ほう素ジエチルエーテル錯体 (BF₃・OEt₂) をプロモーターとすることで、同様に優れた糖の導入法を確立している。これらの方法論をもとに、オレアノール酸 C3 位サポニン、オレアノール酸 C28 位サ</p>			





ポニン、オレアノール酸ビスデスモシドサポニン類の合成に成功している。さらにマイクロフロー式配糖化法とバッチ反応を組合せることによって、配糖化と脱保護を連続して行い、効率のよいサポニンの合成法を確立している。また、アグリコン部に関する構造多様性をもたせる目的で、市販の8種類のトリテルペンとステロール骨格をもつ化合物に対して、C3位配糖化をマイクロフロー法により行っている。

以上のように、物質供給が難しいとされていたサポニン類の合成において、マイクロフローリアクターを用いる配糖化法を適用することで、合計35種類の化合物からなるライブラリーを構築することに小西氏は成功した。

次に合成したサポニンに関して、界面活性作用の指標となる臨界ミセル濃度と赤血球の *in vitro* 溶血作用について定量的な評価を行った。その結果、臨界ミセル濃度と赤血球の溶血作用の値から、35種のサポニンを4つの群(A~D群)に分類することができ、各群内におけるサポニンの化学構造は比較的共通性が高いことを見出した。これらのうちで、A群の「ミセル形成濃度以下で赤血球溶血作用を示すサポニン」とB群の「ミセル形成によって赤血球溶血作用を示すサポニン」は、アジュバント活性試験において副作用の点から適さない化合物群であることを明らかにした。したがって、*in vivo* アジュバント活性試験において、A群およびB群がそれぞれ共通してもつ化学構造を事前に回避し、構造活性相関研究を行うことが重要であることを示した。

本研究の成果は、サポニンを基盤としたワクチンアジュバントの開発研究において、サポニン類の化合物ライブラリーの構築を通して、構造化学的側面から重要な指針を与えるものであり、博士(薬科学)の学位に値するものと判断し、学位審査を合格と判定した。

最終試験結果報告書

報告番号	北里大 甲 第1242号	氏 名	小西 成樹
論文審査担当者	<div>(主査) 教授 牧野 一石</div> <div>(副査) 教授 長光 亨</div> <div>(副査) 教授 清原 寛章</div> <div>(副査) 教授 小林 義典</div> <div></div>		
<div>成績</div> <div>合格</div> <div>〔試験結果の要旨〕</div> <div>論文審査担当者は、2019 年 1 月 17 日に審査委員会を開催し、小西成樹氏に対して学位論文内容及び関連事項に関する試問を行った結果、十分な学力があるものと認め、合格と判定した。</div> <div>以 上</div>			