

身が過酸化水素を分解しないハイドロキシアパタイトがシクロオクテンのエポキシ化反応に最適であることを明らかにしている。

第三章では、無溶媒酸化反応に適したポリ酸塩触媒のカチオン部分の効果についてまとめている。Keggin 型リンモリブデン酸イオンに対し、その対カチオンとして無機カチオンと有機カチオンとを選び、その触媒活性を比較している。その結果、無機カチオン塩触媒はシクロオクテンおよび3-オクテン-2-オールのエポキシ化に対して活性が高いのに対して、有機カチオン塩触媒はスルフィドの酸化反応に高い活性を示すことを明らかにしている。さらに、3-オクテン-2-オールのエポキシ生成物のエリト/トレオ選択性について、無機カチオン塩触媒ではエリト体の生成が優先されるのに対し、有機カチオン塩触媒ではトレオ体優先で反応が進行することを見いだしている。

第四章では、ポリ酸塩触媒の活性種についてまとめている。固体 NMR およびFT-IR を用いて分光学的に解析を行い、Keggin 型リンモリブデン酸塩およびドデカタングステン酸塩触媒は、クラスター構造が保持された状態でパーオキシ体に変化することを明らかにしている。さらに、溶液系では、ポリ酸イオンからの分解生成物  $[\text{PO}_4(\text{MoO}(\text{O}_2)_2)_4]^{3-}$  および  $[(\text{WO}(\text{O}_2)_2(\text{H}_2\text{O}))_2]^{2-}$  が触媒活性種として知られているが、その触媒活性を本研究のポリ酸塩触媒と比較した結果、ポリ酸塩触媒の方がより高い活性を示すことを明らかにするとともに、これらの一連の成果から、固体分散相を用いた無溶媒エポキシ化反応におけるポリ酸塩触媒の活性種は、金属酸化物クラスター構造を保持したポリ酸イオンのパーオキシ体であると結論づけている。

第五章では、分子状酸素を酸化剤とし、ポリ酸触媒を用いた無溶媒反応を酸化的脱水素反応に応用することを試みた成果をまとめている。 $\alpha$ -テルピネンから  $p$ -シメンへの酸化的脱水素反応について、50℃、酸素 1atm の条件下、 $\text{H}_7\text{PV}_4\text{Mo}_8\text{O}_{40}$  触媒とフルオロアパタイトの組み合わせが高活性であり、かつ操作性に優れていることを見いだしている。さらに常温(約 25℃)・大気中での反応を試み、大気中でもこの反応は進行すること、また生成物は蒸留によって単離できることなどを実証し、本反応システムの完全無溶媒化、触媒および固体分散相の再利用化に成功している。このように、本反応システムは酸化的脱水素反応にも、応用可能であることを見いだしている。

以上のように、本システムは、基本的には、固体分散相、固体状酸化剤および固体状触媒を物理的に混合した固体相中に液状の反応基質を添加するだけのいたって簡便な反応システムであり、グリーンケミストリーに則った環境調和型酸化反応システムとして、触媒の最適化、固体分散相および酸化剤の適切な選択によって、数多くの酸化反応システムに応用可能であることを示唆するもので、今後の発展が大いに期待できるといえる。

平成 19 年 1 月 31 日開催された大学院総合理工学研究科博士論文審査・公聴会において、審査を終了し最終試験に合格した。

この公聴会での討論および審査員による審査の結果、本論文は博士(工学)の学位論文として十分価値のあるものと判定した。

氏名	まつの ゆうき 松野裕樹
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	薬第66号
学位授与の日付	平成19年3月22日
学位授与の要件	学位規程第4条第1項該当
学位論文題目	プロテオグリカン型糖鎖の高速分析法の開発に関する研究
論文審査委員(主査)	教授 掛 樋 一 晃
(副主査)	教授 岩 城 正 宏
(副主査)	教授 鈴 木 茂 生

## 論文内容の要旨

松野裕樹君の博士論文「プロテオグリカン型糖鎖の高速分析法の開発に関する研究」はマイクロチップ電気泳動技術の利用や高速糖鎖自動切断装置の開発によりプロテオグリカン型糖鎖の高速分析を達成した成果をまとめたものである。さらに、糖鎖を指標とする生物由来医薬品の品質評価に関する研究についても論述している。

現在一般的に用いられる糖鎖の高感度分析法は複数のステップを必要とし、一連の操作は煩雑で長時間を要する。従ってハイスループットな糖鎖分析技術の開発は糖鎖研究における重要な課題となっている。

本論文では複合糖質の中でも発生や分化などにおいて重要な機能を示すことが明らかになりつつあるプロテオグリカン中のグリコサミノグリカン類に着目し、糖鎖分析技術の高速化、簡便化を検討した。第1章および第2章ではマイクロチップ電気泳動によるグリコサミノグリカン類とそのオリゴ糖および不飽和2糖類の高速分析を実施し、製剤分析や生体試料分析などの具体的な応用例を示し、分析の高速性ならびに簡便性から、方法の有用性を証明した。第3章では **In-line flow** 方式による糖鎖の高速切断装置を開発することで、プロテオグリカン型糖鎖の高速分析法を開発した。本法はグリコサミノグリカン鎖とコアタンパク質間の結合領域糖鎖の構造解析に威力を発揮し、従来法に比べて 1000 倍近い分析時間の高速化を達成している。また第2部では、糖タンパク質性の生物由来医薬品に関して、その試験法の問題点を指摘し、新たに開発した精度の高い製剤評価法を提案している。

本論文で開発された技術は、専門性が高く、かつ熟練を必要とする糖鎖分析技術をより簡便なものにすることから、糖鎖研究分野に革新的な進歩をもたらすことが期待される。

## 論文審査結果の要旨

松野裕樹君の博士論文「プロテオグリカン型糖鎖の高速分析法の開発に関する研究」はマイクロチップ電気泳動技術の利用や高速糖鎖自動切断装置の開発によりプロテオグリカン型糖鎖の高速分析を達成した成果をまとめたものである。さらに、分子内の糖鎖を指標とする生物由来医薬品の品質評価に関する研究についても論述している。

本論文において、第1章および第2章ではマイクロチップ電気泳動によるグリコサミノグリカン類とそのオリゴ糖および不飽和2糖類の高速分析を実施し、製剤分析や生体試料分析などの具体的な応用例を示し、分析の高速性ならびに簡便性から、方法の有用性を証明した。特に検出法として核酸染色試薬を利用することで、酸性多糖類を標識せずに蛍光検出できることを見出した点は注目すべきである。第3章では **In-line flow** 方式による糖鎖の高速切断装置を開発することで、プロテオグリカン型糖鎖の高速分析法を可能にした。本法はグリコサミノグリカン鎖とコアタンパク質間の結合領域糖鎖の構造解析に威力を発揮し、従来法に比べて 1000 倍近い分析時間の高速化を達成している。第2部では、糖タンパク質性の生物由来医薬品に関して、その試験法の問題点を指摘し、新たに開発した精度の高い製剤評価法を提案している。

本論文で開発された技術は、専門性の高い糖鎖分析技術をより簡便なものとし、糖鎖研究分野に革新的な進歩をもたらすことが期待される。また、松野裕樹君の研究成果は、**Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** や **Analytical Biochemistry** などの一流誌を含めた4報の英文雑誌に発表されている。以上のような理由から本論文は博士論文として極めて価値が高いと判定される。