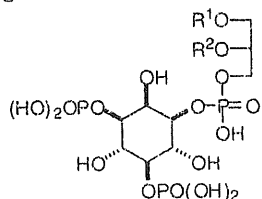


審査の結果の要旨

氏名 西川 明日香

Phosphatidylinositol (PI) 類は生体膜を構成する脂質の一種であり、細胞外の刺激により活性化される各種酵素によってイノシトール環の水酸基がリン酸化／脱リン酸化を受け、それぞれが特異的なセカンドメッセンジャーとして機能するとされている。近年発見された phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate (PI 3,5-P2 (1): 図 1) は、新たな PI 系セカンドメッセンジャーとして注目されており、各国の研究陣がその結合蛋白の探索に着手しているが、未だ成功例はない。その主たる要因は、研究に供する十分量の PI 3,5-P2 を天然から入手する方法が未だ確立できておらず、加えて天然 PI 3,5-P2 の合成法が確立されていないこと、にある。

Figure 1



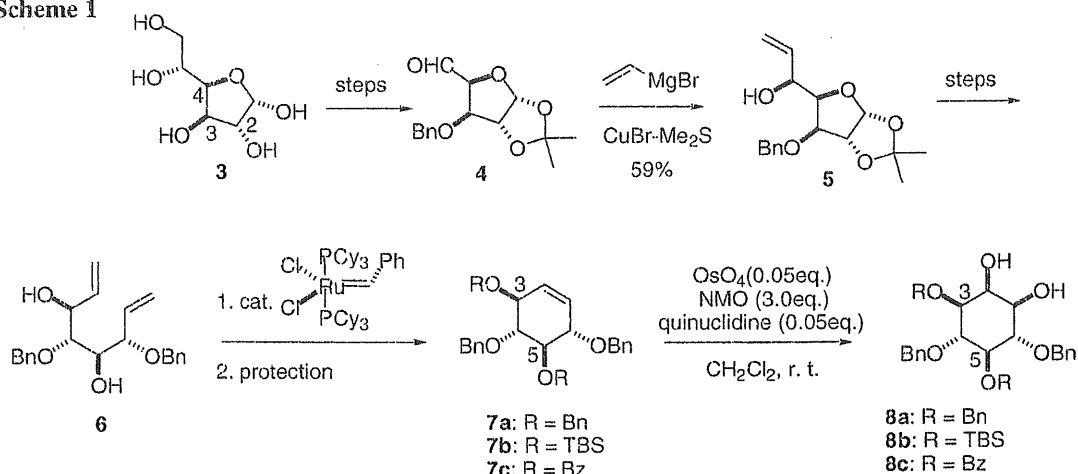
PI 3,5-P2 (1):	R ¹ =stearoyl R ² =arachidonoyl
PI 3,5-P2 APB (2a):	R ¹ =4-aminophenylbutyryl R ² =acetyl
PI 3,5-P2 C4 (2b):	R ¹ =stearoyl R ² =butyryl

このような状況の下に西川は、PI 3,5-P2 の生物学的機能解析のための使用に耐える PI 3,5-P2 類縁体の合成を通じて上記問題を解決し、更には PI 3,5-P2 特異的結合蛋白を探索するという作業仮説を構築した。

すなわち西川は、所属研究室に集積している PI 類の構造活性に関する実験結果からその生物学的同効性がほぼ確立している、天然 PI 3,5-P2 のグリセロール 2 位の不飽和脂肪酸を短鎖飽和脂肪酸にて代替した PI 3,5-P2 C4 (2b) 及びそのアフィニティゲル化に供するための誘導體 PI 3,5-P2 APB (2a) (図 1) を設計し、その立体選択的合成法を確立した。

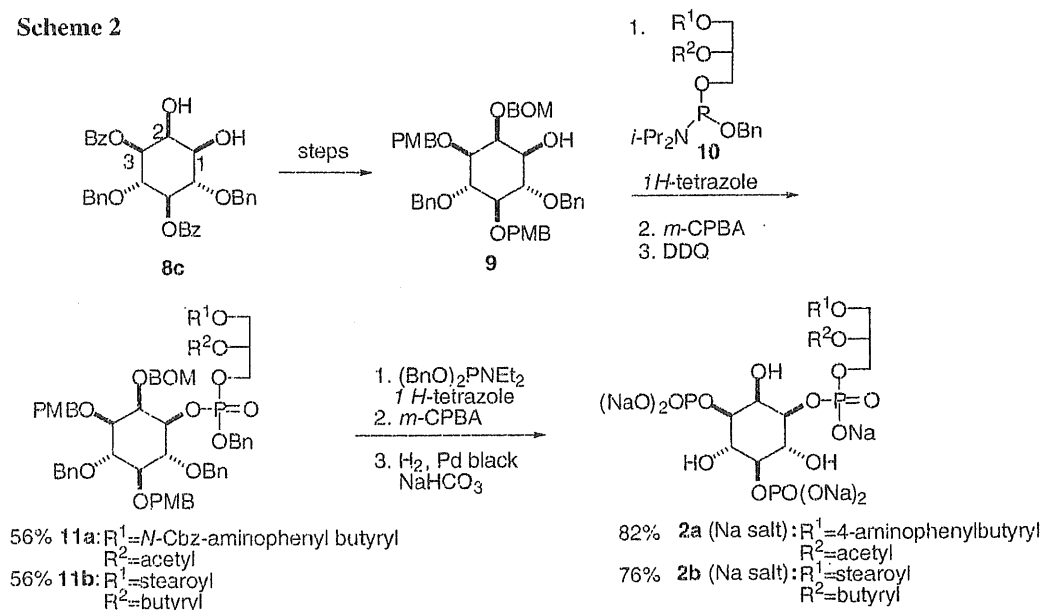
光学活性 PI 類の立体選択的合成を行うには、シクロヘキサン環上の 6 個の水酸基がそれぞれ適切に保護された、光学活性 *myo*-inositol 誘導體 **8** をいかに効率良く合成するかが鍵となってくる。そこで西川は、D-グルコース(3)を出発原料とし、その 2, 3, 4 位水酸基の有する立体化学を活用することにより、**8** を立体選択的に合成することを計画した (スキーム 1)。即ち、**3** をアルデヒド **4**

Scheme 1



に導いた後、立体選択的な 1,2-付加反応により *syn*-**5** を合成する目的で、臭化ビニルマグネシウムとの反応を試みたところ、 $\text{CuBr-Me}_2\text{S}$ を共存させることにより、選択的に望む *syn*-**5** が得られることを見いだした。さらに得られた **5** をジエン **6** に導いた後、分子内閉環オレフィンメタセシス反応(RCM)により効率良くシクロヘキセン **7** を得ることに成功した。そこで次に、得られたシクロヘキセン **7** に対し 3 位水酸基に関して *syn* 方向から面選択的にジオールを導入することを目的とし、3 位水酸基を種々の保護基 R で保護した基質 **7a-7c** に対する触媒的酸化オスミウム酸化反応の検討を行った。その結果、ベンジルエーテルやシリルエーテルで保護した **7a**, **7b** の場合には面選択性は見られなかったが (50:50)、ベンゾイル基で保護した **7c** の場合には、ほぼ完全な面選択性 (98:2) で酸化反応が進行することを見だし、望む **8c** を立体選択的に得ることに成

Scheme 2



功した。これは、ベンゾイル基のカルボニル酸素の四酸化オスミウムに対する配位効果によるものと考えられる。以上の様にして得られた **8c** は、水酸基の保護基の変換をへて **9** へと導き、別途合成したジアシルグリセロアミダイト **10** と縮合させた後、リン酸エステル基の導入、脱保護を行うことにより PI3,5-P2 **2a**, **2b** の立体選択的合成に成功した (スキーム 2)。

次いで西川は、合成に成功した PI 3,5-P2 APB (**2a**) をゲル単体に結合させ、これを用いて PI 3,5-P2 特異的結合蛋白の探索を行った。各種ヒト培養細胞から調整した蛋白抽出物をスクリーニングした結果、ヒト胃ガン細胞株 NUGC4 より、約 45kDa の PI 3,5-P2 特異的結合蛋白を検出するに至った。本蛋白は、類縁の PI3 や PI 4,5-P2 には結合せず、PI 3,5-P2 受容体の有力な候補と考えられる。

以上、西川は、PI 3,5-P2 類の立体選択的合成を達成し、かつそのバイオプローブとしての有用性を証明し、世界に先駆けて PI 3,5-P2 特異的結合蛋白の候補を検出してその同定が実現しうることを示した。

よって本研究は、分子設計及び有機合成を通じて PI3,5-P2 系情報伝達の分子論的解明に向けての端緒を開くものであり、有機化学・細胞生物学の更なる発展に寄与するものであり、博士 (薬学) の学位を授与するに値するものと認めた。