

論文審査の結果の要旨

氏名 清水 護

本論文は、ヌクレオシドの新規ボラノホスホリル化反応の開発と、これを用いたボラノホスフェート DNA の合成に関する研究について述べたものであり、6 章より構成されている。

第 1 章は序論であり、アンチセンス分子として遺伝子治療への応用が期待されているボラノホスフェート DNA について、現在までに報告されている酵素的合成法及び化学的合成法、さらに生化学的性質について述べるとともに、本研究の目的と意義を述べている。

第 2 章では、液相におけるヌクレオシドのボラノホスホリル化反応の開発について検討した結果について述べている。まず、チミンイミド部位及びグアニンラクタム部位に保護基を導入せずにヌクレオシドのボラノホスホリル化反応を試み、それぞれの核酸塩基に副反応が起ることを明らかにした。そこで、この副反応を抑制するために、核酸塩基部位を完全に保護したモノマーユニットを合成し、これらを用いて、4 種類の核酸塩基を含む 2 量体を初めて高収率で合成することに成功している。次に、得られた 2 量体の脱保護条件の検討について述べている。まず、5'位の DMTr 基の除去条件について検討を行なった結果、DMTr カチオンの捕捉剤として Et_3SiH が効果的であることを明らかにしている。リン酸部位の保護基であるメチル基を PhSH で除去した後、メタノール性アンモニアを用いて脱保護することで、2 量体を分解させることなく脱保護することに成功している。

第 3 章では、第 2 章で開発したボラノホスホトリエステル法を固相法へ応用した結果について述べている。固相法へ応用するにあたり、2 種類の新規縮合剤の開発を行ない、さらにリン酸部位の保護基についても検討を加えている。反応条件、固相担体、キャップ化条件などを検討した結果、Ad、Cy、Gu、Th いずれの核酸塩基を用いた場合にも高収率で反応を進行させることに成功している。さらに、この条件を用いて 4 種類の核酸塩基を含むボラノホスフェート DNA 4 量体及び 12 量体の合成を行なっている。

第 4 章では、合成したボラノホスフェート DNA 12 量体の物性値を解析した結果につい

て述べている。まず、核酸塩基としてチミンのみを含むボラノホスフェート DNA 12 量体と相補的な dA_{12} が形成する二重鎖の Tm は過去の報告同様に低い値であったのに対し、これまで報告のない 4 種類の核酸塩基を含むボラノホスフェート DNA 12 量体と相補的な天然型 DNA 12 量体が形成する二重鎖の Tm はかなり高くなり、4 種類の核酸塩基が存在することによって二重鎖の安定性が飛躍的に向上することを明らかにしている。さらに、ボラノホスフェート DNA のラベル化反応についても述べているが、 ^{32}P の β 崩壊に伴い発生する放射線によりホウ素が放射化を受けて放射壊変を起こし、ボラノホスフェート DNA が分解する可能性を指摘している。

第 5 章では、ボラノホスフェート DNA 合成の研究から派生した成果として、ヌクレオシドボラノホスフェート $T_{PB}T$ を定量的に対応する H -ホスホネートに変換する条件を見出すことに成功している。さらにこの条件下、 $T_{PB}T$ を H -ホスホネートを經由して安定な天然型 $T_{PO}T$ に変換し、>99%の収率で単離精製することに成功しており、ボラノホスフェート DNA が H -ホスホネート DNA の前駆体となり得ることを示し、ボラノホスフェート DNA のさらなる有用性について示している。

第 6 章は本論文の総括であり、開発したボラノホスホトリエステル法の特徴と有用性を述べるとともに、ボラノホスフェート DNA のアンチセンス核酸としての展望、さらに H -ホスホネート DNA 合成への展開などの将来展望を述べている。

以上のように、ボラノホスホトリエステル法を利用し、これまで合成が困難とされていた 4 種類の核酸塩基を含むボラノホスフェート DNA の化学的合成法を確立し、この合成法が液相法及び固相法によるジヌクレオシドボラノホスフェート、ボラノホスフェート DNA オリゴマーの合成に応用できることを明らかにしている。これらの成果は、有機合成化学、核酸化学、医化学の進展に寄与するところ大である。

よって本論文は、博士（生命科学）の学位請求論文として合格と認められる。