

論文審査の結果の要旨

氏名 加藤 有希子

本論文は、2'-デオキシリボヌクレオシド 5'-ホスファイトを DNA 合成の新しいモノマーユニットとしてデザインし、このモノマーユニットを用いて DNA オリゴマーを合成するための新規反応を見出し、これらを用いた固相法による DNA オリゴマーの合成法の開発に関する研究について述べたものであり、4 章より構成されている。

第 1 章は序論であり、まず既存の DNA 合成法に用いられているモノマーユニットのデザイン及び合成法と DNA オリゴマー合成について述べ、引き続いて本研究で用いるモノマーユニットのデザイン及び DNA オリゴマー合成の手法と必要となる新規反応について述べることで本研究の目的と意義を述べている。

第 2 章では、モノマーユニットとしてデザインした塩基部位無保護の 2'-デオキシリボヌクレオシド 5'-ホスファイトの合成法として考案した、2'-デオキシリボヌクレオシドの位置及び官能基選択的ホスフィチル化反応について検討した結果について述べている。まず、2'-デオキシリボヌクレオシドの位置及び官能基選択的反応を行なうために、種々の嵩高い置換基を有するホスフィチル化剤をデザインし、合成した。次に、これらのホスフィチル化剤を、塩基部位に保護基を必要としないチミジンと反応させて置換基の位置選択的反応に及ぼす影響について検討した結果、嵩高い置換基を導入したホスフィチル化剤を用いることで高い位置選択性が発現することを見出した。次に、チミジンで最適化した条件を用いて、その他の 2'-デオキシリボヌクレオシドの位置及び官能基選択的ホスフィチル化反応を行なった結果、嵩高い置換基を導入したホスフィチル化剤を用いることで位置選択的かつ官能基選択的な反応が進行することに成功している。

第 3 章では、デザイン・合成したモノマーユニットを用いて DNA オリゴマーを合成する上で必要となる、ホスファイトから *H*-ホスホネートモノエステルへの迅速かつ定量的な脱保護反応の開発について述べている。核酸合成へ適用可能でかつ反応速度が速いという制約条件を考慮し、種々の反応を試みた結果、ニトロメタン中で臭化亜鉛を用いることでこれらの条件を満たす新規反応が進行することを見出している。

第4章では、第2章で合成したモノマーユニットと第3章で開発した脱保護反応を用いた、固相法による DNA オリゴマー合成について述べている。本法ではモノマーユニットの塩基部位が無保護であり、縮合反応中に塩基部位が副反応する可能性があるが、塩基部位のアミノ基よりもモノマーユニットの 3'-水酸基の縮合反応が迅速に進行する特性を利用して水酸基選択的に縮合を行なうことで、塩基部位無保護で DNA オリゴマー合成ができる可能性を d(ApT)₂ 量体の合成を行なうことで示している。さらに、チミジル酸 4 量体を高純度で合成し、長鎖 DNA オリゴマーの合成への適用可能性について示している。

第5章は本論文の総括であり、考案した新規 DNA オリゴマー合成法の特徴と有用性を述べるとともに、本研究で開発した素反応の新しい核酸医薬合成への展開などの将来展望について述べている。

以上のように、4種類の核酸塩基を含む 2'-デオキシリボヌクレオシド 5'-ホスファイトの化学的合成法とホスファイトの新規脱保護反応を確立し、これらが固相法による 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、医学、薬学など諸分野の発展に大きく寄与することが期待される。

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。