

論文審査の結果の要旨

氏名 村田 亜沙子

本論文は、セリンを基本骨格とする新規核酸類縁ポリエステルの合成法について述べたものであり、序論および本論の九章より構成されている。

序論では、現在までに報告されている人工核酸の例を挙げ、分子生物学ツールや医薬としての応用が期待される新しいタイプの人工核酸として、セリンを基本骨格とする新規核酸類縁ポリエステルのデザインおよび本研究の目的と意義を述べている。本論の第一章では、チミン、シトシン、アデニンをそれぞれ含むモノマーユニットの合成法の開発について述べている。まず、核酸塩基部位に保護基を必要としないチミンを含むモノマーユニットの合成を行っている。次に、核酸塩基部位の保護基として、ホスフィンの処理により穏和な中性条件下で脱保護可能である 2-アジドメチルベンゾイル基を用いて、シトシンを含むモノマーユニットの合成を行っている。同様の合成反応により、アデニンを含むモノマーユニットの合成を試みているが、水酸基のモノメトキシトリチル基による保護が効率よく行えなかったため、新たな合成経路を検討している。その結果、水酸基をモノメトキシトリチル基により保護したのちに、 α アミノ基のアデニル酢酸によるアシル化を行った場合に、効率よくアデニンを含むモノマーユニットを合成することに成功している。第二章では、第一章で合成したモノマーユニットの光学純度の検定およびモノマーユニットの新たな合成法の開発について述べている。キラルカラムを用いた高速液体クロマトグラフィ分析 (キラル RP-HPLC) により、セリンエチルエステルを出発原料とする合成経路では、モノマーユニットの光学純度が 66% と極めて低いものになっていることを確認している。この光学純度の低下は、エチルエステルのアルカリ加水分解反応に原因があると考え、その過程を経ない新たな合成経路を検討している。その結果、高い光学純度 (L 体が 98%、D 体が 96%)、かつ高収率で目的とするモノマーユニットを合成することに成功している。第三章では、チミンを含むモノマーユニットとフルオレニルメタノールとのエステル結合生成反応に関して、反応条件を詳細に検討している。その結果、ニトロリアゾリトリスピロリジニノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyNTP) を縮合剤として、ピリジンを塩基

として用い、ジクロロメタン中で反応を行った場合に、迅速かつ定量的にエステル結合を生成できることを見い出している。第四章では、オリゴマー合成のモデルとして、液相法による二量体合成について述べるとともに、穏和な中性条件下オリゴマーの固相担体からの切り出しが可能なリンカーの合成および液相法におけるオリゴマーの切り出しのモデル反応について述べている。まず、フッ化物イオンとケイ素原子との親和性を利用した β 脱離反応により、穏和な中性条件下除去可能な2-フェニル-2-トリメチルシリルエチル (PTMSE) 基をカルボキシル末端の保護基として用いて SNE 二量体を合成し、二量体のエステル結合を切断することなく PTMSE 基を除去できることを明らかにしている。次に、PTMSE 基と同様に、フッ化物イオンとケイ素原子との親和性を利用した 1,6-脱離反応により固相担体からの切り出しが可能なリンカーを合成し、オリゴマーの切り出し反応について、液相でのモデル反応により検討している。第五章では、第四章で合成したリンカーを固相担体に導入し、SNE オリゴマーの切り出し反応条件を検討している。その結果、テトラブチルアンモニウムフルオリドを切り出しの試薬として用いると、切り出しの効率は良いものの、SNE オリゴマーのエステル結合が断されることを確認している。第六章では、より穏和な反応条件でオリゴマーの固相担体からの切り出しが可能であると考えられる新規リンカーをデザインし、その合成について述べている。また、切り出しのモデル化合物を合成し、メチルジフェニルホスフィンと反応させることにより、迅速に切り出し反応が進行することを確認している。第七章では、新規リンカーを固相担体に導入し、オリゴマーの切り出し反応条件を検討している。その結果、液相でのモデル実験でもっとも切り出し効率の良かった反応条件では、固相担体からの切り出し効率が低いことが明らかになったため、さらなる反応条件の検討を行っている。切り出しの効率が低いのは、反応過程で生じるリンカーのキノンメチドに、切り出された化合物が付加する副反応が起こっているためであると考察し、キノンメチドの捕捉剤として2-メルカプトエタノールを反応系中に添加することで、切り出しの効率を大幅に向上させることに成功している。また、最適化した反応条件で SNE 二量体を固相担体から切り出し、エステル結合を切断することなく SNE 二量体を得られることを、逆相シリカゲルカラムを用いた高速液体クロマトグラフィー分析により確認している。第八章では、固相担体上における縮合反応の検討とラセミ化の検定について述べている。固相担体上に担持したリンカーの水酸基に対してチミンを含むモノマーユニットを縮合し、各反応条件における縮合収率を算出するとともに、固相担体から切り出したモノマ

一ユニットの光学純度をキラル RP-HPLC 分析により検定している。その結果、PyNTP を縮合剤として、塩基としてキノリンを用い、ダブルカップリング法により縮合反応を行うことで、迅速かつ定量的にエステル結合を生成できること、モノマーユニットのラセミ化を最小限に抑制できることを見出ししている。第九章では、二量体および四量体の固相合成について述べている。第八章で最適化した縮合反応条件を用いて、光学的に純粋なオリゴマーを得ることに成功している。

以上のように、新しいタイプの人工核酸として、セリンを基本骨格とする新規核酸類縁ポリエステルをデザインし、その固相合成法の開発を行った。まず、光学的に純粋なモノマーユニットの合成法を確立し、SNE オリゴマーの合成に適用可能な、迅速かつ定量的なエステル結合生成反応の反応条件を見出ししている。次に、穏和な中性条件下でオリゴマーの固相担体からの切り出しが可能な新規リンカーをデザインし、それを合成することに成功している。また、新規リンカーを用いて SNE オリゴマーの固相合成を行い、オリゴマーのエステル結合を切断することなく固相担体から切り出すことに成功している。これらの成果は、有機合成化学、核酸化学、医化学の発展に大きく寄与することが期待できる。

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。