

# 論文審査の結果の要旨

氏名 緒方 俊彦

本論文は、哺乳類ミトコンドリアの tRNA 中に存在する新規修飾ウリジンである、5-タウリノメチルウリジン ( $\tau\text{m}^5\text{U}$ ) 及び5-タウリノメチル-2-ウリジン ( $\tau\text{m}^5\text{s}^2\text{U}$ ) ヌクレオシドの合成法の開発と、タウリン骨格を保護した  $\tau\text{m}^5\text{U}$  及び  $\tau\text{m}^5\text{s}^2\text{U}$  モノマーを合成し、それらを用いた RNA オリゴマーの合成法の開発について述べたものであり、序論および本論の 3 章により構成されている。

序論では、これまでに RNA 中に発見されている修飾リボヌクレオシドの機能について述べ、それらと関連して  $\tau\text{m}^5\text{U}$  及び  $\tau\text{m}^5\text{s}^2\text{U}$  の機能、構造、従来までの合成法について述べている。その合成法の問題点とともに、本研究の目的と意義を述べている。

第一章では、 $\tau\text{m}^5\text{U}$  及び  $\tau\text{m}^5\text{s}^2\text{U}$  ヌクレオシドの合成について述べている。これらのヌクレオシドの従来の合成法は、有機溶媒に難溶なタウリンを直接用いることで、高温長時間という過酷な条件下での反応が必要であった。そのため  $\tau\text{m}^5\text{s}^2\text{U}$  の合成の際、一部脱硫反応が起こり、目的物合成が困難であった。そこで本研究では、タウリンをテトラブチルアンモニウム塩とすることで、種々の有機溶媒に可溶化させ、この塩を用いて穏和な条件下、 $\tau\text{m}^5\text{U}$  及び  $\tau\text{m}^5\text{s}^2\text{U}$  の効率的な合成を行なっている。特に、 $\tau\text{m}^5\text{s}^2\text{U}$  の合成の際、従来法で問題となった脱硫を抑制している。

第二章では、固相合成法に適用可能な  $\tau\text{m}^5\text{U}$ 、 $\tau\text{m}^5\text{s}^2\text{U}$  モノマーユニットを合成するために、2-クロロエタンスルホニルクロリドを出発物質とする、アミノ基及びスルホン酸を保護したタウリン誘導体の新規合成法を開発した。さらに、このタウリン誘導体を用いて、スルホン酸の保護基として種々の置換基を有するフェニル基を用い、安定性や脱保護条件の検討を詳細に行なっている。その結果、本研究に用いる条件下において、4-ニトロフェニル基がスルホン酸の保護基として最適であることを見出している。4-ニトロフェニル基は、酸性条件下においては安定であり、弱塩基性条件下において除去可能であることから、新たなスルホン酸の保護基として有用であると考えられる。

次に、5-アミノメチルウリジン誘導体をビニルスルホン酸 4-ニトロフェニルエステルに Michael 付加させた後、アミノ基をトリフルオロアセチル化することで、タウリン骨格を保護した  $\tau\text{m}^5\text{U}$  誘導体の合成に成功している。この手法を用いれば、タウリン骨格導入及び保護基の導入を無水条件下、効率的に行なうことが可能となる。

上記の手法を用いて、固相合成に適用可能な  $\tau\text{m}^5\text{U}$  及び  $\tau\text{m}^5\text{s}^2\text{U}$  アミダイトモノマーの合成に成功した。目的物を得るためには多段階の反応を必要としたが、各反応について比較的良好な収率で目的物合成を達成している。

第三章では、第二章で合成した  $\tau\text{m}^5\text{U}$  及び  $\tau\text{m}^5\text{s}^2\text{U}$  モノマーを用いて固相合成の検討を行なっている。二量体の合成を行ない、 $\tau\text{m}^5\text{U}$  については主生成物として目的物が得られることを確認している。一方、 $\tau\text{m}^5\text{s}^2\text{U}$  を含む二量体については、脱硫体を含む複数の副

生成物が観察された。この副反応は、保護基を導入したタウリノメチル骨格から起因した、酸化反応条件の際に起こるものと推測された。脱硫を含む副反応を抑制するために、N<sup>3</sup>位をアニソイル基で保護したモノマーを新たに合成している。それを用いて固相合成の検討を行ない、副反応を大幅に抑制している。

また、保護基が導入された $\tau\text{m}^5\text{U}$ 及び $\tau\text{m}^5\text{s}^2\text{U}$ の5'水酸基の反応性を検討するために、 $\tau\text{m}^5\text{U}$ 及び $\tau\text{m}^5\text{s}^2\text{U}$ を含む三量体の合成を行なっている。活性化剤として*N*-フェニルイミダゾリウムトリフラート (PhIMT) を用い、いずれも主生成物として目的物が得られることを確認している。これらのことから、 $\tau\text{m}^5\text{U}$ 及び $\tau\text{m}^5\text{s}^2\text{U}$ を含むRNAオリゴマーの固相合成が基本的に可能であることを示している。

以上の結果より、 $\tau\text{m}^5\text{U}$ 及び $\tau\text{m}^5\text{s}^2\text{U}$ ヌクレオシドの合成法を確立している。また、 $\tau\text{m}^5\text{U}$ 及び $\tau\text{m}^5\text{s}^2\text{U}$ を含むオリゴマー合成手法の基礎が確立され、これらの手法を用いれば、アンチコドンステム-ループ構造を化学合成し、その高次構造をNMRにより解析可能となることが期待される。また、コドンに対応する二重鎖を形成させることにより、*T<sub>m</sub>*値の測定が可能となり、コドン-アンチコドン認識メカニズムとこれらの修飾塩基の関係の解明に貢献できると期待される。本研究の成果により、様々な研究への応用が期待でき、有機合成化学、核酸化学、医科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。