

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	7位に芳香環を有する蛍光7-デアザグアノシン誘導体の探索と効率的合成法の開発
Title(English)	
著者(和文)	徳川宗史
Author(English)	munefumi tokugawa
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第9723号, 授与年月日:2015年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:清尾 康志,関根 光雄,湯浅 英哉,林 宣宏,大窪 章寛,平尾 一郎
Citation(English)	Degree:., Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9723号, Conferred date:2015/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第		号	学位申請者氏名	徳川 宗史	
論文審査 審査員		氏名		職名	氏名	職名
	主査	清尾 康志		准教授	林 宣宏	准教授
	審査員	関根 光雄		教授	大窪 章寛	准教授
		湯浅 英哉		教授		
		平尾 一郎		連携教授		

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「7位に芳香環を有する蛍光7-デアザグアノシン誘導体の探索と効率的合成法の開発」と題し、序章と4章から構成されている。

序章ではこれまでに開発された蛍光核酸の特徴を説明し、研究背景と解決すべき問題点について解説している。

第1章「 ^{BF}G ならびに ^{BF}H の合成と蛍光特性の評価」では、7-デアザグアノシンの7位ならびに7-デアザヒポキサンチンの7位に対してそれぞれベンゾフラン基を導入した、7-(ベンゾフラン-2-イル)-7-デアザグアノシン (^{BF}G)ならびに7-(ベンゾフラン-2-イル)-7-デアザヒポキサンチン (^{BF}H)をそれぞれ合成し、これらの蛍光特性について述べている。まず、7-デアザ-7-ヨード-2-*N*-ピバロイルグアノシンあるいは7-デアザ-7-ヨードヒポキサンチンを前駆体として用いることで ^{BF}G あるいは ^{BF}H がそれぞれ得られることについて述べている。また、 ^{BF}G の蛍光スペクトルを種々の溶媒中で測定した結果、 ^{BF}G は高極性溶媒中で弱い蛍光を発生し、溶媒の極性低下にともなってその蛍光は強まることを見出している。一方、 ^{BF}H は高極性溶媒中で蛍光を発生したが、低極性溶媒中ではその蛍光は消光されるという、 ^{BF}G とは逆の蛍光特性を示すことを見出している。

第2章「 ^{BF}dG を有する人工核酸の合成と蛍光特性の評価」では、第1章で合成した ^{BF}G を塩基部に有する、7-(ベンゾフラン-2-イル)-7-デアザ-2'-デオキシグアノシン (^{BF}dG)と ^{BF}dG を有するオリゴデオキシヌクレオチドを合成し、その蛍光特性を調べたことについて述べている。まず、7位修飾7-デアザグアノシン誘導体の合成における鍵中間体として、2-*N*-アセチル-7-デアザ-7-ヨード-6-*O*-(*N,N*-ジフェニルカルバモイル)グアノシン (^{DPCl}G)を設計し、その効率的な合成法を見出している。次に ^{DPCl}G を用いて ^{BF}dG を合成するとともに、固相合成法を用いて ^{BF}dG をオリゴデオキシヌクレオチド中に導入することに成功している。 ^{BF}dG は糖部をもたない ^{BF}G と同様に、高極性溶媒中で弱い蛍光を発生し、溶媒の極性低下にともなってその蛍光は強まることを見出している。さらに、より粘度の高い溶媒中で ^{BF}dG の蛍光が強まることを見出している。また、 ^{BF}dG を有するオリゴデオキシヌクレオチドは、相補的な配列をもつ一本鎖DNAと二重鎖を形成することを明らかにし、 ^{BF}dG がヌクレオチドの状態でも最も強い蛍光を示し、オリゴデオキシヌクレオチドに導入すると蛍光が弱まることを明らかにしている。

第3章「 ^{T}G を有する人工核酸の合成」では、第2章で見出した ^{DPCl}G を用いた7-デアザ-7-(1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-イル)グアノシン (^{T}G)誘導体の合成について述べている。トリアゾール環の1位にベンジル基、ペンチル基、フェニル基が導入された誘導体をそれぞれ合成し、フェニル基を導入した7-デアザ-7-(1-フェニル-1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-イル)グアノシン (^{PhT}G)誘導体のみが蛍光を示すことを述べている。 ^{PhT}G 誘導体の蛍光特性については、ジメチルスルホキシド中において500 nm付近の可視領域に最大発光波長を示すことを明らかにしている。また、 ^{PhT}G とデオキシリボースとを結合させた7-デアザ-2'-デオキシ-7-(1-フェニル-1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-イル)グアノシン (^{PhT}dG)および ^{PhT}dG を有するオリゴデオキシヌクレオチドの合成について述べている。

第4章「光延反応を用いた*N*-グリコシル化反応によるヌクレオチド合成法の開発」では、光延反応を*N*-グリコシル化反応に応用した2'-デオキシヌクレオチド合成法を検討した結果について述べている。まず、第2章で合成した ^{DPCl}G を用いて検討し、*N,N*-ジメチルホルムアミド中、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジンとトリブチルホスフィンを用いた際に、最も高い収率で目的のβ-グリコシル体を与えることを示している。その結果を受け、*N*³-ベンゾイルチミンを用いて、反応条件と生成物の関係をより詳細に検討し、用いる溶媒とホスフィンを変えると、反応性と立体選択性が変化することを示している。

以上を要するに、本論文はシトシンと安定なワトソン・クリック塩基対の形成が可能な、7位アリアル修飾型蛍光グアノシン誘導体の合成法とオリゴデオキシヌクレオチドへの導入法を開発し、これら化合物の蛍光特性を明らかにしたものであり、理学的に貢献するところが大きい。よって本論文は博士(理学)の学位論文として十分な価値があるものと認められる。