

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	生理活性を有するヌクレオシドポリリン酸の化学合成法とヌクレオチドの前生物的生成反応に関する研究
Title(English)	
著者(和文)	大野健太郎
Author(English)	Kentaro Ohno
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10737号, 授与年月日:2018年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:清尾 康志,湯浅 英哉,大窪 章寛,長田 俊哉,一瀬 宏
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10737号, Conferred date:2018/3/26, 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	大野 健太郎	
論文審査 審査員		氏名		職名	氏名	職名
	主査	清尾 康志		准教授	一瀬 宏	教授
	審査員	湯浅 英哉		教授		
		大窪 章寛		准教授		
		長田 俊哉		准教授		

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「生理活性を有するヌクレオシドポリリン酸の化学合成法とヌクレオチドの前生物的生成反応に関する研究」と題し、序論と3章から構成されている。

序論ではヌクレオシド三リン酸が遺伝子の複製および転写において果たす役割や、細菌の緊縮応答におけるシグナル分子であるグアノシントetraリン酸(ppGpp)について概説し、これらヌクレオシドポリリン酸の機能を解明し、生物学に応用するために化学合成による誘導体開発や大量合成の必要性が述べられている。さらに、生命の起源に関する研究分野における、ヌクレオシドポリリン酸やその前駆体であるヌクレオチドの生成機構を解明することの重要性を述べ、それを有機化学的視点から解決することの重要性について述べている。

第1章「^{NB}GTP、^{NB}UTPの合成とRNAポリメラーゼを用いた転写反応の光制御」では、転写反応を光照射により制御することを目指し、塩基部にニトロベンジル基を有するグアノシンとウリジン三リン酸(^{NB}GTPと^{NB}UTP)を合成し、転写反応の阻害と転写反応の光による制御に応用した結果を述べている。まず、^{NB}GTPと^{NB}UTPの合成法について検討を行い、導入した保護基の脂溶性を利用して逆相シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、目的物を純度よく得られたことを述べている。次いで、合成した^{NB}GTPと^{NB}UTPの2-ニトロベンジル基の光による脱保護を行ない、紫外光照射により半減期10秒と5秒で各々脱保護されることを見出ししている。さらに、^{NB}GTPおよび^{NB}UTPがT7-RNAポリメラーゼを用いた転写反応に与える影響について調べ、これらが転写反応の阻害活性を有していることを述べている。また、^{NB}GTPと^{NB}UTPを用いて、光照射前は転写反応を阻害し光照射後転写反応が回復するT7-RNAポリメラーゼ反応の新しい反応制御法を構築したことを報告している。

第2章「緊縮応答分子ppGppの化学合成法およびグアノシン3',5'-二リン酸の効率的合成法の検討」では、緊縮応答分子であるppGppについて概説し、その研究をさらに進展するためにppGppの化学合成による大量供給が必要であること、および従来の化学合成法ではppGppと合成中間体であるグアノシン3',5'-二リン酸(pGp)を大量に合成することができないことを指摘し、独自の新たな合成法について述べている。まず、2'-水酸基をTBDMS基で保護したグアノシン誘導体の3',5'-水酸基をビスシアノエチルホスホロアミダイト化合物を用いて垂リン酸化し、ついで酸化反応とアンモニア水によるシアノエチル基の脱保護反応を経てpGp保護体の合成に成功したことを述べている。さらに、上記pGp保護体とジベンジルホスホロアミダイト試薬を用いてビスピロリン酸化反応の検討を行い、活性化剤として5-(エチルチオ)-1H-テトラゾール(ETT)を用いて反応を行い、ついで酸化することで、2'水酸基がTBDMS基で保護され、リン酸がベンジル基で保護されたppGpp保護体を合成したことについて述べている。さらに、接触水素還元によりベンジル基が完全に脱保護され、続く酸処理でTBDMS基を除去することでppGppが生成することを示し、新しいppGppの合成ルートを確立したことについて述べている。

第3章「二亜リン酸を用いたヌクレオチドの前生物的生成反応の検討」では、前生物時代においてヌクレオチドが生成した機構を解明するためのひとつの仮説として二亜リン酸とヌクレオシドの反応について検討した結果を述べている。化学的に合成した二亜リン酸を用いてリボヌクレオシドとの反応性をpH9の水溶液中で調べたところ、2'位または3'位が垂リン酸化された生成物を与えたほか、5'位が反応した化合物の生成が確認できたと述べている。さらに生成したヌクレオシド垂リン酸がリン酸化合物に酸化するための反応条件の検討を行い、オルト過ヨウ素酸、次亜塩素酸ナトリウム、フェントン条件においてリン原子の酸化反応が進行していることを見出し、二亜リン酸とヌクレオシドの反応から得られる生成物がヌクレオチドの前駆体になる可能性に言及している。

以上を要するに、本論文は生物的に有用なヌクレオシドポリリン酸の合成法とそれらを用いた生命現象の制御の解明のための基盤技術を開発するとともに、ヌクレオチドの前生物的生成反応について二亜リン酸が関与した可能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。