

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)	要約
Type(English)	Outline

論文要約

要約

本博士論文は、生理活性を有するヌクレオシドポリリン酸の化学合成とヌクレオチドの前生物の生成反応に関する研究という題目で全3章により構成されている。

生体内には、多様な構造のリン酸化ヌクレオシド (ヌクレオチド) が存在しており、また、その役割もまた多岐にわたっている。そのような多様な構造を持つヌクレオチドは生体内反応において重要な分子としての役割を果たしている。これらヌクレオチドを化学合成することができればさらなる機能解明につながると期待される。本博士論文では、効率的な合成法の開発を通して、機能解明に向けたバイオリジーツール開発、および、リン酸ヌクレオチドがどのように生成したのかという生命の起源について、ヌクレオチド合成をメインテーマとし研究した。

第1章では光分解性保護基である 2-ニトロベンジル基を有するグアノシン三リン酸 (^{NB}GTP)、ウリジン三リン酸 (^{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を目指した。グアノシンおよびウリジンの塩基部に 2-ニトロベンジル基を導入し、つづいて、三リン酸化反応を行い、ニトロベンジル基を有する ^{NB}GTP と ^{NB}UTP の合成に成功した。合成した三リン酸を用いて T7-RNA ポリメラーゼによる転写反応に与える影響を調べた。^{NB}GTP、^{NB}UTP は T7-RNA ポリメラーゼの基質として認識されず、転写反応は進行しないことを見出した。さらに、光照射によりニトロベンジル基を除去することで、任意のタイミングで転写反応を開始でき、T7-RNA ポリメラーゼによる転写反応の光制御を可能とした。

第2章では、緊縮応答分子である ppGpp の化学合成について述べる。これまでに報告されているシグナル分子の合成方法はヌクレオシドと酵素を用いた方法があるが、さらなる機能解明を目指す上で化学合成による大量供給が必須である。これまでに報告されている化学合成法では重要中間体や反応生成物の精製に煩雑な操作が必要であり実用的ではない。本研究では化学合成によりスケールアップ可能な方法の開発を目指した。重要中間体である 3',5'-二リン酸 (pGp) の 2' 位に保護基を導入し、リン酸化反応により pGp 保護体を得ることに成功した。つぎに、bis ピロリン酸形成反応を検討した。合成に成功した pGp 保護体に対して、リン酸化反応を行い目的の ppGpp の合成に成功した。

第3章では、前生物時代においてヌクレオチドがどのようにして生成したのか、リン酸化剤の可能性の一つとして考えている二亜リン酸を用いてヌクレオシドとの反応性の検討を行った。化学的に合成した二亜リン酸とヌクレオシドを水溶液の pH 9 付近に調整し反応させたところ、2' または 3' 位が亜リン酸化されたもの、さらに、5' 位が亜リン酸化されたヌクレオチドの生成も確認できた。得られた亜リン酸ヌクレオチドの酸化反応の条件検討を行い、次亜塩素酸ナトリウムとヒドロキシラジカルを利用したフェントン条件により亜リン酸ヌクレオチドが酸化されることを見出した。