

論文審査の結果の要旨

氏名 齋藤 敬太

本論文は二章からなり、第一章では、ホスホニウムトリアゾリド型縮合剤を用いた新規ペプチド核酸類縁体の合成について述べられており、第二章では、第一章で得られた新規ペプチド核酸類縁体の合成に有効であった新規なペプチド固相合成反応の知見を基に、汎用的ペプチド固相合成法への展開を検討した結果について述べている。

第一章では、新規なペプチド核酸類縁体である、**diaminobutanoic acid-based nucleobase-linked polyamide (DBNA)**のオリゴマーを化学的に合成し、天然型核酸との二重鎖形成能等の物性の評価を試みたことについて述べている。

DBNAの合成では、アミノ基が**Fmoc**基で保護されたモノマーを合成後、一般的なペプチド固相合成法によるオリゴマーの合成を試みたが、目的とするオリゴマーを得ることができなかった。そこで、従来ペプチド合成では用いられたことの無い、ホスホニウム型の縮合剤である**3-nitro-1,2,4-triazol-1-yl-tris(pyrrolidin-1-yl)phosphonium hexafluorophosphate (PyNTP)**と、これもペプチド合成では通常用いられない、非膨潤性固相担体を用いた独自の手法を開発し、DBNAオリゴマーの合成を達成している。

第二章では、第一章で開発した独自のペプチド固相合成手法を、DBNAの合成に留まらず、一般的なペプチド合成へ応用することを検討したことについて述べている。

新規なペプチド固相合成手法における縮合効率を評価するために、立体障害が大きく、縮合反応効率が極めて低いことで知られるアミノイソブチル酸(Aib)を含むオリゴペプチド**H-(Aib)₄-Tyr-NH₂**の合成を試み、PyNTPと非膨潤性固相担体を用いる縮合反応の効率は、従来、高活性な縮合剤として報告されているHATUやCOMUと膨潤性固相担体を用いる系をはるかに上回ることを示している。

また、新規な縮合反応条件におけるアミノ酸のラセミ化の評価は、最もラセミ化し易いアミノ酸として知られるフェニルグリシンをプロリンに縮合することで得られる、**Z-Phg-Pro-NH₂**の光学純度により見積もっている。天然型アミノ酸の合成に標準的に用いられるHATUを用いた従来型の縮合条件と比較したところ、本条件は、同程度若しくは若干優れたラセミ化抑制効果を示した。

本研究により開発された新規な縮合反応は、従来型の高活性縮合剤であるHATUやCOMUを用いる場合よりも高効率であり、かつ、本手法により合成されたオリゴペプチドは、HATUによって合成されたオリゴペプチド以上に光学的に純度の高いものであり、縮合効率とラセミ化の抑制を両立した優れたペプチド合成反応である。本手法は、特に従来法では合成が困難な反応性の低いアミノ酸を含むオリゴペプチドの合成に有効であると考えられる。また、本手法では、膨潤性固相担体を用いた際に生じる溶媒の制限が存在しないため、ペプチドと核酸や糖との複合体を合成する際にも有効な手法となり得る。

ペプチド固相合成は、有機合成化学の分野に留まらず、薬学、医学などの諸分野において、重要であることから、本研究の成果は、これらの分野の発展に大きく寄与することが期待される。

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。