

論文審査の結果の要旨

氏名 野呂 美穂子

本論文は、生体内に存在する α -糖 1-リン酸誘導体の類縁体であり、ワクチン候補分子や酵素阻害剤としての利用が期待できる、リン原子修飾 α -糖 1-リン酸誘導体の新規な立体選択的合成手法を開発したことについて述べたものであり、序論及び二章からなる本論より構成されている。

序論では、生体内に存在する糖 1-リン酸誘導体の構造、機能について概観し、それらのバイオメカニズムの解明や医薬品候補分子としての応用を目的とした研究における、化学合成した非天然型アナログの有用性について論じている。さらに、それら非天然型アナログの中でも、その生物学的性質や化学的安定性に大きく関与するリン酸部位に化学修飾を施した「リン原子修飾アナログ」は上述の目的を果たす上で極めて有用であることを明確にした上で、その立体選択的合成法の開発の重要性と、オキサザホスホリジン法への着眼の経緯を説明し、本研究の目的、意義、位置付けを述べている。

第一章では、立体化学的純度の高いオキサザホスホリジンモノマーユニットの効率的合成について検討した結果を述べている。ここでは、糖のアノマー炭素、及び不斉リン原子の両方の立体化学を制御することが必要となる。この前提の下、先行研究で見出されている α 選択的ホスフィチル化反応を利用し、糖のアノマー位にオキサザホスホリジン環を有するホスホンアミデート誘導体を導入する手法、同様の手法で α 選択的に合成したグリコシルホスホロジアミダイト誘導体を前駆体とし、その後アミノアルコールと縮合することで環構造を構築する手法、アノマー位に遊離の水酸基を有する糖誘導体に対して、2-クロロオキサザホスホリジン誘導体をホスフィチル化剤として用いることにより、塩基性条件下でアノマー位にオキサザホスホリジン環を導入する手法の3つに大別される手法を試みている。その結果、1つ目の経路、2つ目の経路に関しては、合成化学上数々の難点があったが、一方で3つ目の経路はこれらを克服するものであり、これにより、マンノース骨格、グルコース骨格を有するモノマーユニットを、良好な収率かつ高い立体化学的純度で得る手法を確立している。また、ここで確立された手法により、髄膜炎菌の莢膜多糖に含まれる抗原決定基として知られる部分構造である、*N*-アセチルマンノサミン骨格を有するモノマーユニットの定量的合成も達成している。

第二章では、第一章で効率的合成が達成されたモノマーユニットを用い、リン原子修飾 2 量体アナログの合成について検討した結果を述べている。リン原子に導入する化学修飾種には、導入操作の簡便性と修飾体の有用性を考慮し、ホウ素、硫黄を含む官能基を選択している。まず、グリコシルボラノホスフェート誘導体の合成では、最終段階で最も効率的に不斉補助基を除去することができる塩基の検討を行い、脱ボラノ化等の副反応を伴わず、速やかに反応が完結する条件の確立を行っている。また、グリコシルホスホロチオエート誘導体の合成では、硫化の段階での中間体の分解を抑制するため、硫化剤の種類および糖水酸基の保護基の種類の検討を行い、その結果、反応が定量的に進

行する条件の確立と、副反応の機構の考察を行っている。さらに、合成したそれぞれのアナログについて、NMRを用いた立体化学純度の評価について述べており、全てのアナログに関して、高収率かつ高立体選択的な合成が達成されたことを示している。

以上のように、オキサザホスホリジン法を初めて糖化学の分野に応用し、立体化学的純度の高いモノマーユニットの入手法の確立、さらにそれを用いて、種々のリン原子修飾 2 量体アナログの合成を行った。その結果、いずれのアナログに関しても高収率かつ高立体的な合成が達成され、本手法が糖骨格の種類およびリン原子に導入する化学修飾種の種類に依存せず、汎用性の高いものであることが示唆された。

本研究で確立された手法により、病原性細菌の莢膜多糖や寄生性原虫の糖衣・分泌タンパク中の抗原決定基として知られる糖 1-リン酸繰り返し構造を模倣したワクチン分子の合成や、また、それらの糖リン酸鎖を伸長する酵素の阻害剤の合成等、多様な医薬品候補分子の合成が可能となる。さらに、本手法は固相法への展開も期待でき、様々な長さのオリゴマー分子の合成も可能となると考えられる。

このように、本研究の成果は、合成化学的な新規性に加え、効率的な医薬品候補分子の探索に大きく貢献するものと考えられ、有機合成化学、糖質化学、医学、薬学などの諸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。