

Title	D-グルコースを原料とした種々の高機能性ヌクレオシド類縁体の合成研究
Author(s)	安東, 純一
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41973">https://hdl.handle.net/11094/41973</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	安東純一
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第15356号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科薬品化学専攻
学位論文名	D-グルコースを原料とした種々の高機能性ヌクレオシド類縁体の合成研究
論文審査委員	(主査) 教授 今西 武  (副査) 教授 田中 徹明 教授 北 泰行 教授 大森 秀信

#### 論文内容の要旨

天然のヌクレオシドを化学修飾することは、新たな機能を獲得する上で極めて有効な手段である。例えば、核酸代謝の制御を目的とした抗ウイルス剤の開発や抗癌・抗菌活性の発現を期待した各種ヌクレオシド類縁体の合成研究、さらには天然物からの探索研究の結果、優れた活性を有する化合物群が数多く見い出され、ヌクレオシド類縁体の医薬品としての価値を見出した。一方、近年のバイオテクノロジーの発展は目覚ましく、種々の疾病の源となる原因遺伝子の働きが明らかにされ、それに伴い新たな治療法として、遺伝子をターゲットにした遺伝子治療が開拓されてきた。これに比例してヌクレオシドの用途も多様化した。すなわち、オリゴヌクレオチドへ導入した後、遺伝子治療の一環として臨床応用されているアンチセンス分子やデコイ核酸といった高機能性ヌクレオチド類縁体の合成素子として利用され始めた。

一方、その活性発現には糖部立体配座が大きく関わっていると考えられていたが、多くのヌクレオシド類縁体では糖部が五員環構造を有しているため、コンホメーション変化に対するエネルギー障壁が小さく容易に立体配座変化を起こす。そのため、今日まで糖部立体配座と活性との相関に関する詳細な解析は十分に行われていない。

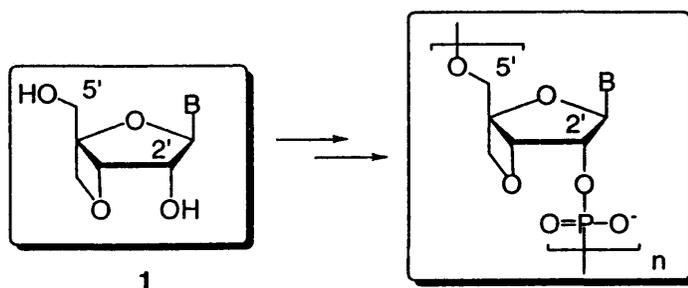
一方、最近になり糖部コンホメーションを束縛したヌクレオシド類が、当研究室をはじめいくつかのグループにより合成され注目を集めている。糖部立体配座を束縛することは、分子レベルでの機能解明や活性の増強を可能にすると考えられる。すなわち、適切な立体配座に固定化したヌクレオシド類縁体は、酵素との結合の際、エントロピー項の損失を抑えることにより、本来有する活性を損なわずその活性を引き出すことが可能と考えられる他、基質に取り込まれる際の結合部位の構造探索や活性発現に寄与するコンホマーの探索等にも応用可能であり、医薬品探究の新たなツールとなりうるものと期待される。また、オリゴヌクレオチドへと導入した際にも適切な立体配座に固定化すれば、相補鎖核酸との二重鎖形成時にエントロピー的に有利となるため、アンチセンス法への展開を考える際に優位に働くことが予想される等、糖部コンホメーションを固定化することの意義は極めて大きい。そこで、著者は、大量入手可能で安価なD-グルコースを原料に用いて、糖部立体配座を束縛または固定化した種々の高機能性ヌクレオシド類縁体の合成を行った (Scheme 1)。

最初の標的化合物としては、既に、当研究室で合成に成功している糖部が二環式構造を有するヌクレオシド類縁体 2'-O, 4'-C-methylenerybonucleosides (1) を選んだ。このものはビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン骨格を有しているため、その糖部立体配座が厳密に N 型に固定化される。また、このものを導入したオリゴヌクレオシド類縁

体が相補鎖核酸に対し、これまでに類を見ない程優れた親和性やヌクレアーゼ耐性能を有する等、アンチセンス分子創製に向けた有用な合成素子であることが明らかにされている。しかし、従来の合成法はウリジンを出発物質としていたため、原料が比較的高価なことやプリン塩基の導入が困難である等、改善の余地を残していた。そこで、安価なD-グルコースを原料とする新たな合成経路の開拓を行い、種々の核酸塩基を有する糖部二環式ヌクレオシド類縁体1の効率的かつ一般的合成に成功した (Scheme 1、route A)。

次の標的化合物として、AZT 類縁体 3'-azido-3'-deoxy-2'-O, 4'-C-methylene-5-methyluridine (2) をデザインした。最近、Marquetz らがN型とS型にコンホメーションを固定化した2つの炭素環式 AZT 類縁体を用いて HIV 1-RT (reverse transcriptase) 阻害活性を検討し、S型コンホマーには全く活性が見られず、N型コンホマーにのみ強い阻害活性が見られたと報告している。このことは、AZT の活性発現にN型コンホメーションが優位に寄与していることを示唆するものではあるが、炭素環式化合物を用いていることや構造異性体であることから、糖部コンホメーションの違いによる活性の差とは判定しえない。そこで、AZT そのものの糖部立体配座をN型に固定化すれば、糖部立体配座と活性との相関を解明する上で極めて重要な知見が得られると考え、糖部コンホメーションを厳密にN型に固定化した新規 AZT 類縁体2を設計し、その合成を行った。さらに、2の3'位のアジド基をアミノ基に変換し、近年、優れた二重鎖および三重鎖形成能を有することが報告されていることから、アンチセンス核酸として有望視されているN3'→P5'ホスホロアミダート結合を有するオリゴヌクレオチド類縁体の合成素子となりうる3'-amino-3'-deoxy-2'-O, 4'-C-methylene-5-methyluridine (3) の合成も併せて行った (Scheme 1、route A)。さらに、糖部立体配座について、<sup>1</sup>H-NMR および分子モデリング (PM3) により詳細に解析し、予想通りN型コンホメーションに固定化されていることを確認した。

第三の標的化合物として、アゼチジン骨格を有する3'-amino-3'-deoxy-3'-N, 4'-C-methylene-5-methyluridine (4) をデザインした。近年、2', 5'-ホスホジエステル結合を含むオリゴヌクレオチド類縁体が、RNA に対する選択的な親和性や優れた酵素耐性能を有しているといった報告がなされ、当研究室でも RNA と選択的に結合する理想的なアンチセンス分子の開発を目指し、フラノース環の3'位酸素原子と4'炭素原子間をメチレン鎖で結合した新規な糖部二環式ヌクレオシド類縁体の合成に成功するとともに、このものがアンチセンス法を志向する上での合成素子として有望であるとの知見を得ている。そこで、3'位酸素原子を窒素原子に置換したヌクレオシド類縁体が、2', 5'位でリン酸ジエステル結合した核酸のみならず、N3'→P5'ホスホロアミダート結合を有するオリゴヌクレオチド類縁体の合成素子としても展開可能であると考え、アンチセンス法を志向する上での有効な合成素子となりうるアザビシクロ型ヌクレオシド類縁体4を設計し、その合成を行った (Scheme 1、route B)。また、糖部立体配座に関して<sup>1</sup>H-NMR および分子軌道計算 (PM3) を用いて詳細な解析を行い、S型コンホメーションに偏っていることを明らかにした。



## 論文審査の結果の要旨

創薬研究の分野において、新たな新薬の開発を目的に、膨大な数の修飾ヌクレオシド類が合成され、優れた生物活性を有する化合物群が見い出されている。

一方、近年の遺伝子工学の急速な発展に伴い、癌やエイズといった難病に対する新たな治療手段としてアンチセンス核酸が注目され、新規ヌクレオシド類縁体の開発が切望されている。

そこで、申請者は、高付加価値ヌクレオシド類縁体の開発を志向し、これまでほとんど解明されていなかった糖部立体配座と活性の相関を解明する上での有効な手段として、糖部を二環式骨格とした、立体配座を拘束した各種ヌクレオシド類縁体を設計し、安価なD-グルコースを出発原料に用いて、その効率的合成法を確立した。さらに、これらの糖部立体配座の解析を物理化学的および計算化学的手法を用いて明らかにした。

以上の研究成果は、博士（薬学）の学位論文としてふさわしい内容であると判断致します。