

氏名（本籍）	小上 将和（岐阜）
学位の種類	博士（工学）
学位授与番号	甲第498号
学位授与日付	平成28年3月25日
専攻	物質工学専攻
学位論文題目	ケイ素原子の特性を活用したセレン修飾核酸の効率的合成法の開発 (Development of efficient synthetic methods of selenium modified nucleosides based on characteristics of silicon element)
学位論文審査委員	(主査) 松居 正樹 (副査) 北出 幸夫、瀬瀬 守

論文内容の要旨

本論文は、ケイ素原子の特性を活用したセレン修飾核酸の効率的合成法の開発について纏めたものである。第1章では、緒言として、低分子医薬品（ヌクレオシドアナログ）や核酸医薬品（化学修飾オリゴヌクレオチド）の開発における概論、および本論文との関連性について論述した。

第2章では、「5'-セレン修飾核酸の効率的合成法の開発と SeAM 合成への応用」の研究結果について論述した。本研究では、より汎用性の高い方法の開発を目指した。鍵となるセレン導入反応は、2-トリメチルシリルエチル（TSE）セレニル基を活用することで、核酸分子へ TSE セレニル基を高収率で導入した。それに続くフッ素アニオンによる TSE 基の活性化によりセレノラートアニオンを系中で発生させ、既存の方法では導入不可能である様々な官能基（ニトロ、エポキシ、ケトン、エステル、ニトリル基）を有する求電子剤との反応が行えるようにした。本合成法を SeAM 合成へと適用し、高収率にて SeAM の合成を達成した。5'-TSE セレン修飾核酸を鍵中間体とすることで、高度に官能基化されたアミノ酸ユニットを合成終盤においても導入できる優れた方法であることを確かめた。第3章では、von Braun 反応を活用したセレノシアナート核酸の効率的合成法の開発について論述している。5'-TSE-セレノヌクレオシドと臭化シアンとの von Braun 反応に基づいた合成戦略を立案し、検証した。その結果、非プロトン性溶媒における 5'-TSE-セレノウリジンと臭化シアンとの反応では目的とする 5'-セレノシアナート体を高収率で与えることを見出した。第4章では、「2-セレノウリジンの実用的合成法の開発」の研究結果について論述した。2-セレノウリジン RNA モノマー合成における 2'水酸基の選択的な保護を達成すべく、ジ-*tert*-ブチルシリレン（DTBS）基を用いた合成法を検証した。DTBS 基を用いることで 2'-*O*-*tert*-ブチルジメチルシリル（TBDMS）体を高収率かつ選択的に合成可能であった。さらにセレン修飾核酸合成におけるビルディングブロックとして有用な 2-セレノウリジン（Se²U）を TFA-H₂O 系の温和な条件下で脱保護を行うことで、カラムレスかつ固体として良好な純度にて単離することに成功した。一連の合成工程は、グラムスケールで実施でき、2-セレノウリジンならびにそのアミダイトモノマー前駆体合成における効率的な合成法を開発した。結論としてケイ素原子の特性を活用し様々なセレン修飾核酸の効率的合成法を開発した。

論文審査結果の要旨

本申請者は、第2章において、核酸分子の糖部の 5'位の酸素原子をセレン原子に置換した核酸の合成法を検討し、5'-TSE セレン修飾核酸を鍵中間体とすることで、高度に官能基化されたアミノ酸ユニットを導入できる優れた方法を開発した。第3章では、セレノシアナート核酸の合成法に新たな方法論の開発を目指し、5'-TSE セレン修飾核酸と臭化シアンとの von Braun 反応による合成戦略を立案し、検証した。TSE 基を活用したセレノシアナート核酸の効率的な合成法を開発した。さらに、第4章では 2-セレノウリジン RNA モノマー合成における 2'水酸基の選択的な保護を達成すべく、ジ-*tert*-ブチルシリレン（DTBS）基を用いた合成法を検証した。その結果、DTBS 基を用いることで 2'-*O*-*tert*-ブチルジメチルシリル（TBDMS）体を高収率かつ選択的に合成可能であった。

これらの成果は、新規性、学術性ともに十分な成果として認めることができる内容であり以下の審査員付学術論文に公表された。

最終試験結果の要旨

これらの内容は、学位論文審査委員会が開催した平成 28 年 2 月 9 日の最終試験・公聴会にて慎重に審査を行った結果、学位を授与することに値することを確認した。

以上、上記申請者の学位論文審査結果をここに報告します。

発表論文（論文名、著者、掲載誌名、巻号、ページ）

- 1 An efficient method for the synthesis of selenium modified nucleosides: Its application to the synthesis of *Se*-adenosyl-L-selenomethionine (SeAM) (Masakazu Kogami and Mamoru Koketsu) *Organic & Biomolecular Chemistry*, **13** (36), 9405-9417 (2015).
- 2 An efficient synthesis of 2-selenouridine and its phosphoramidite precursor (Masakazu Kogami, Darrell R. Davis and Mamoru Koketsu) *Heterocycles*, **92** (1), 64-74 (2016).