

論文内容の要旨

博士論文題目 蛍光特性を有する次世代ケージド化合物の合成と応用に関する研究

氏名 佐々木 康雄

(論文内容の要旨)

第一章では一般的な光解離性保護基及びケージド化合物の報告例について述べ、従来のケージド化合物の問題点を挙げた。また、所属研究室で開発されたチオクロモン型光解離性保護基のメリットについて述べる一方で、本保護基は生理活性分子の保護へ適用した実績が無く、ケージド化合物への適用可能性が未知数である点について言及した。以上の背景より、本研究では本保護基のケージド化合物への適用性を検証するとともに、バイオアッセイを実施する前に、蛍光測定のみで脱保護評価が可能な次世代ケージド化合物の開発を目指した。

第二章では、ルシフェリンをモデル分子に選択し、チオクロモン型保護基を導入したケージドルシフェリンの合成に成功した。続く *in vitro* 脱保護評価では、ケージドルシフェリン水溶液に 365 nm の紫外光を照射した結果、光照射時間依存的にルシフェリンが再生することを確認した。本検討結果より、チオクロモン型光解離性保護基がケージド化合物へと適用可能であることを実証した。

第三章では、DNA の一種であるチミジンにチオクロモン型保護基を導入したケージドチミジンの合成に成功した。また、水溶液中でケージドチミジンの光脱保護を達成するとともに、光脱保護過程で蛍光性の中間体を経ることを確認した。この結果から、ケージドチミジンの光脱保護過程を蛍光測定により、リアルタイムに追跡することが可能となった。さらに、ケージドチミジンを実験室で合成したケージド ASO 水溶液に 330 nm の紫外光を照射することで、元の ASO 活性が復元されるのみならず、蛍光強度を指標に ASO 活性の復元予測が可能であることを実証した。

第四章で本研究を総括し、第五章では次世代ケージド化合物への利用に適した本保護基の改良案を提案し、今後の展望とした。

(論文審査結果の要旨)

所属研究室で開発されたチオクロモン型光解離性保護基は、有機合成化学分野において光解離性保護基として利用できるのみならず、光脱保護後に強い蛍光を発する化合物が副生するという、従来の保護基には無い特性を有している。一方で、この保護基を生理活性分子の保護へ適用した実績は無いため、生理活性分子を光解離性保護基で保護したケージド化合物への適用可能性は未知数であった。また、従来のケージド化合物では、光脱保護評価にバイオアッセイが必要であり、光脱保護過程をリアルタイムに追跡できない欠点もある。以上の背景の下、本博士論文では、チオクロモン型光解離性保護基のケージド化合物への適用性を検証するとともに、蛍光特性を有する次世代ケージド化合物の開発と応用に関する研究を行ない、以下の結果を得た。

1. まず、チオクロモン型保護基をルシフェリンへ導入したケージドルシフェリンの合成に成功した。続いて、ケージドルシフェリン水溶液に紫外光を照射した結果、光照射時間依存的にルシフェリンが再生することを確認した。
2. 次に、DNA の一種であるチミジンにチオクロモン型保護基を導入したケージドチミジンの合成に成功した。続いて、水溶液中でケージドチミジンの光脱保護を達成するとともに、光脱保護過程で蛍光性の中間体を経ることを確認した。この結果から、ケージドチミジンの光脱保護過程を蛍光スペクトル測定により、リアルタイムに追跡することが可能となった。
3. ケージドチミジンをアンチセンスオリゴ核酸 (ASO)へ導入したケージド ASO の合成に成功した。さらに、ケージド ASO に対して水溶液中、紫外光照射により元の ASO 活性が復元されるのみならず、光脱保護反応に伴う蛍光スペクトルを測定することで、ASO 活性の復元予測が可能となった。

以上のように、本論文ではチオクロモン型光解離性保護基がケージド化合物へ適用可能であることを明らかにするとともに、蛍光特性を有する次世代ケージド化合物としてのケージド ASO の開発に成功している。これらの結果は、学術的研究として高く評価でき、物質科学の発展に貢献していると認められる。よって、審査委員一同は本論文が博士（理学）の学位論文として価値あるものと認めた。