

氏名	SYED SHABBIR HAIDER		
授与した学位	博	士	
専攻分野の名称	学	術	
学位授与番号	博甲第1771号		
学位授与の日付	平成10年3月25日		
学位授与の要件	自然科学研究科生物資源科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文題目	Synthetic Studies on Glycerophospholipids Bearing an Elongated Polyunsaturated Fatty Acid 炭素鎖延長多価不飽和脂肪酸を結合するグリセロリン脂質 の合成		
論文審査委員	教授 馬場 直道	教授 東出 栄治	教授 多田 幹郎
	教授 吉田 隆志	教授 高木謙太郎	

### 学位論文内容の要旨

リノール酸(LA)、アラキドン酸(AA)やドコサヘキサエン酸(DHA)は生物界に豊富に存在し、重要な栄養素であるが、これらと同じ非共役シスオレフィン構造を有し、炭素鎖が更に長い種々の不飽和脂肪酸が微量ながら生物界に広く存在している。例えば松樹脂、ヒマラヤスギ等にはリノール酸よりも炭素数2～3個分多い脂肪酸を結合する脂質が存在し、更に哺乳類網膜や精子には炭素数が30個以上の極長鎖多価不飽和脂肪酸が発見されている。これらの酸は通常、リン脂質やスフィンゴ脂質に結合した状態で存在することが多いが、その生理学的存在意義が全く解明されていない。また、このような特殊な不飽和脂肪酸が結合するリン脂質の合成例も無い。このような背景のもとに本研究ではその一般的合成法の開発を目指した。そしてグリセロール骨格の1位にLAより炭素数2個分長い不飽和脂肪酸(icosadienoic acid, IDA)を、2位にDHAを結合するphosphatidylcholineをターゲット化合物とした。その概要は以下の通りである。LAからエステル化、還元、トシル化、ヨード化を経てマロン酸誘導体とし、エステル加水分解、脱炭酸を行ってIDAとし、これをDCCによりtrifluoroethyl esterに変換して、活性アシル化剤とした。次にこの活性アシル化剤とリパーゼPS存在下、2-O-methoxyethoxymethylglycerolに対して*sn*-1位に選択的にアシル化を行った後、POCl<sub>3</sub>を用いてcholine phosphodiester結合を行った。続いてフッ化臭素カテコール複合体によりmethoxyethoxymethylを除去し、最後にDCC/DMAP法により*sn*-2位にDHAをエステル結合で導入した。最終生成物はシリカゲルカラムで精製し、その純度と構造はシリカゲルTLC、モリブデン試薬、<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P NMR, Ion spray MS及び元素分析によって確認した。本合成ルートの特徴はグリセロール骨格の1位及び2位にそれぞれ異なった多価不飽和脂肪酸を自由に導入することが可能である点であり、一般的方法として広く応用し得るものである。

## 論文審査結果の要旨

本研究は、極長鎖不飽和脂肪酸(VLCFA)を *sn*-1位に結合し、ドコサヘキサエン酸(DHA)を *sn*-2位に結合するグリセロリン脂質の合成法に関するものである。ここで極長鎖不飽和脂肪酸とは、生物界に豊富に存在するリノール酸、アラキドン酸やドコサヘキサエン酸と同じ非共役シス-オレフィン構造を有し、炭素鎖が更に長い種々の不飽和脂肪酸のことを言い、微量ながら松樹脂、ヒマラヤスギ、ナギ種子油、精子、皮膚、網膜等、生物界に広く存在している。これらの酸は通常、リン脂質やスフィンゴ脂質に結合した状態にあることが多いが、その生理学的存在意義が全く解明されていない。また、このような特殊な不飽和脂肪酸が結合するリン脂質の合成例も無い。このような背景のもとに本研究でハイダー氏はその一般的な合成法の開発を目指した。合成研究の概要は以下の通りである。リノール酸からエステル化、還元、トシル化、ヨード化を経てマロン酸誘導体とし、エステル加水分解、脱炭酸を行ってVLCFAの一つを合成し、これをTrifluoroethyl esterに変換して、活性アシル化剤とした。次にこの活性アシル化剤とリパーゼPS存在下、2-*O*-methoxyethoxymethylglycerolに対して *sn*-1位の選択的アシル化の後、POCl<sub>3</sub>を用いて phosphodiester 結合を行った。続いて臭素化硼素カテコール複合体により methoxyethoxymethyl 基を除去し、最後にDCCにより *sn*-2位にDHAをエステル結合で導入した。最終生成物はシリカゲルカラムで精製し、その純度と構造はシリカゲルTLC, モリブデン試薬, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P NMR, Ion spray MS及び元素分析によって確認している。本合成過程における立体化学・アシル基転移の問題についても解決した。本合成ルートの特長はグリセロール骨格の1位及び2位にそれぞれ異なった多価不飽和脂肪酸を自由に導入することが可能である点であり、一般的方法として広く応用し得るものである。

本審査会は、本論文の内容に新規性があり関連分野への広い応用も可能なことから、本論文が博士(学術)の学位に値するものと判定した。