

氏名	朱 長 進
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2216号
学位授与の日付	平成13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)
学位論文の題目	Studies on the Synthesis of Potentially Bioactive Glycerophospholipids (生理活性関連グリセロリン脂質の合成に関する研究)
論文審査委員	教授 馬場直道 教授 中島修平 教授 田中英彦

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

Lipid hydroperoxide, associated with many diseases such as atherosclerosis, diabetes, arthritis and Alzheimer's disease, undergo secondary chemical processes either enzymatically or nonenzymatically to give oxo lipids as one of its major products. The oxo lipid is believed to be important physiologically and pathologically but remains poorly understood. On the other hand, lysophosphatidylcholine, another class of phosphoglyceride, is generated in the hydrolysis of phosphatidylcholine by phospholipase A₂. It shows a wide spectrum of biological activities, ranging from inflammation to atherosclerosis, and thus has attracted much study interest. Due to very low concentrations of the oxo lipid and of some potent lysophosphatidylcholine in biological systems, their synthetic preparation, as well as that of their derivatives is an important prerequisite to the elucidation of the chemical-structural basis of their biological mechanism of action.

In the present studies, synthesis of a group of oxo phosphatidylcholines 1, and a novel lysophosphatidylcholine 2 (lyso-PC) was targeted. The oxo phospholipids (1) bears oxo derivative of linoleic acid or arachidonic acid. The lysophospholipid (2), that naturally occurs in the marine sponge *Spirastrella abata*, and has a cyclopropane moiety, inhibits the biosynthetic conversion of lanosterol into cholesterol.

It resulted in the synthesis of a geometric mixture *trans* and *cis*-13'-oxo-15'-eicosatetraenoyl-1-stearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (APC-CO, 1a and 1b) from arachidonic acid via oxo free acid 15-OETE, and of another geometric mixture *trans* and *cis*-11'-oxo-13'-octadecadienoyl-1-stearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (LPC-CO, 1c and 1d) from linoleic acid via 13-OODE. 13-OODE and 15-OETE, which also were geometric mixtures, were found to undergo conversions in one-way between the isomers under weak acidic conditions. The conversions may contribute to the reactivity of oxo lipids.

Using the synthesized oxo lipids as standards, a major product from the decomposition of a phosphatidylcholine hydroperoxide has been identified as LPC-CO. And, it is likely that 13-*trans*-OETE, 11-*trans*-OODE, and 11-*cis*-OODE were present in an animal blood sample whereas the oxo phospholipids could not be detected in the sample.

On the other hand, the lyso-PC (2) has been synthesized from methyl *cis*-11-octadecenoate in overall yield of 35% for the four-step sequence synthesis. Conversion of monoester 17, a key intermediate in the synthesis, to isopropylidene glyceryl ester and subsequent comparison of its optical rotation with that of the same ester prepared from single authentic isopropylidene glycerol led to the determination of the absolute configuration at the chiral center C-2 in 2 as *R*, with optical purity of 60% ee. The determination is also supported by ¹H NMR experiments and HPLC analysis.

In the investigation of reactivity and biological activity of the synthesized lipids, the reaction of APC-CO with nucleophiles such as ethylamine and glutathione was observed. Both APC-CO and the lyso-PC 2 showed a toxic effect on HeLa cells.

合成によって得られた過酸化不飽和脂肪酸を結合するホスファチジルコリンは熱に不安定であり、脱水して容易にカルボニル化合物（オキシ型）に変換することがわかっている。このような変換は生体内でも起こり得るが、そのようなオキシ型の生体物質との化学反応については明らかにされていない。本研究では純粋な光学活性オキシ型ホスファチジルコリンの合成法を確立した。その合成経路は大豆リポキシゲナーゼによる不飽和脂肪酸の過酸化、ヒドロペルオキシ基の水酸基への還元、そのアルコールのケトンへの酸化、リパーゼ触媒によるステアリン酸の立体選択的結合、ホスフォジエステル合成、脱保護及びオキシ脂肪酸の結合からなる。また、得られた物質は生体内で求核反応性を持つグルタチオンのチオール基と反応することを始めて確認した。この事実は生体内でオキシ型ホスファチジルコリンが生成した場合、生体機能に何らかの影響を及ぼす可能性を示唆している。海洋生物の一つである海綿からコレステロール生合成阻害作用を有するリゾホスファチジルコリンが韓国の研究グループによって発見された。この物質は分子内にシクロプロパンを有するグリセロリン脂質の一つで光学活性である。朱 長進氏はこの物質の合成を手がけ、シモンズスミス反応、リパーゼ触媒による2-O-benzylglycerolへのシクロプロパン含有脂肪酸の立体選択的導入、ホスフォジエステル合成及びベンジル基の除去を含む一連の反応によって合成に始めて成功した。以上、2種類の生理活性関連グリセロリン脂質の合成法の確立は、それらの生体機能に対する影響に関する研究に貢献するところ大きいと考えられることから重要であり、博士学位の価値が十分有るものと判断した。