

氏名	森 義裕		
授与した学位	博 士		
専攻分野の名称	農 学		
学位授与番号	博甲第 2 2 1 7 号		
学位授与の日付	平成 1 3 年 3 月 2 5 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	多価不飽和脂肪酸結合グリセロリン脂質の合成研究		
論文審査委員	教授 馬場直道	教授 中島修平	教授 多田幹郎

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

グリセロリン脂質は細胞膜の主要構成成分として生物に普遍的に存在するが、それらはまた生体情報伝達にも深く関わっていて深く研究されてきた。その試験材料としての生理活性グリセロリン脂質を合成により十分量得ることには大きな意味がある。本研究では特にアラキドン酸あるいは DHA の結合するグリセロリン脂質類の合成方法を発展させた。イノシトールグリセロリン脂質はグリセロリン脂質の中で合成が最も難しい。本研究ではその簡易合成法を検討した。まず、2 位にアラキドン酸を結合する合成ホスファチジルコリンを酵素的にホスファチジン酸に変換し、これにシクロヘキシリデン化したミオイノシトールを結合させる事によって合成することができた。視覚機能に不可欠なリン脂質の一つに一位には DHA と同じ非共役全シスオレフィン構造を有しながらその脂肪鎖が更に長い脂肪酸(VLCFA)が結合し、2 位には DHA そのものが結合しているリン脂質があり、このものを VLCFA-PC と略するが、この脂質の合成例は報告されていなかった。本研究では VLCFA (本研究では DHA よりも炭素 2 個分長い極長鎖脂肪酸) の合成、2-O-TBDMS-glycerol の VLCFA による酵素的立体選択的アシル化反応、脱保護、DHA によるアシル化及びホスフォジエステル合成を経て世界に先駆けて VLCFA-PC を合成することに成功した。また、VLCFA-PC の合成において DHA 延長反応の中間体であるマロン酸エステル誘導体を還元すると 2 位にドコサヘキサエニル基が結合するプロバンジオール誘導体を得られ、この 1 位の水酸基をリパーゼでアシル化し、3 位水酸基にコリンリン酸を導入すれば、これは 2 位にアラキドン酸を結合する通常のホスファチジルコリンの炭素置換類縁体となることが示唆された。マロン酸エステルの還元によるジオールへの変換、その 1 位へのステアロイル基の酵素的導入及び 3 位水酸基へのコリンリン酸の導入によって目的とする炭素置換グリセロリン脂質の合成に成功した。炭素置換グリセロリン脂質合成のこのような方法は初めての例であり、一般的方法として拡張することができる。以上、本研究では 3 種類の生理活性グリセロリン脂質の生物有機化学的合成法を開発した。生理学上の試験材料を調製する上でこれらの方法は大きく貢献するものと期待される。

1987年に牛の網膜からある種のホスファチジルコリン(PC)が発見され、これはロドプシンに強固に結合していて視覚機能には不可欠であることが報告された。しかし、その役割や生理的意義は未だ明らかになっていない。この物質はDHAと同じオレフィン構造を持ちながら炭素鎖が更に長い不飽和脂肪酸が結合している。本研究はこのPCの全合成を始めて行ったものである。その合成経路は大きく三つに分けられる。(1)DHAの炭素鎖延長反応：DHAエチルエステルを還元してアルコールとし、水酸基をトシル化した後、ヨウ化物に導き、これをマロン酸ジエステル誘導体に変換した。続いてエステルを加水分解後、脱炭酸することによってDHAより炭素二個分長い極長鎖不飽和脂肪酸が合成された。非共役シスオレフィンを6個有する不飽和脂肪酸は一般に非常に不安定で自動酸化を受けやすく容易に分解する。この問題を避けるため、全ての反応は抗酸化剤の存在下、窒素雰囲気中、光を遮断して行うという工夫が必要であった。この不飽和脂肪酸はリパーゼの良い基質とするため、電子吸引性のtrifluoroethylesterに変換された。(2)この炭素鎖延長不飽和脂肪酸エステルをアシル化剤として2-*O*-*t*-butyldimethylsilylglycerolの1位の水酸基がリパーゼ触媒により立体選択的にアシル化された。ここで生成した不斉中心の立体配置と光学純度が決定され、これは細胞膜構成成分のPCの立体配置と同じであることが確認された。続いてホスフォジエステル生成、シリル基の除去を経てリゾPCを得た。(3)最後に炭素鎖延長不飽和脂肪酸とリゾPCとを結合することにより目的とする物質の全合成に成功している。本合成法の開発は網膜における視覚機能メカニズムの解明に貢献することが期待され、また、極長鎖不飽和脂肪酸を結合するその他のPC合成にも応用し得る一般的方法として重要であり、博士学位の価値が十分有るものと判断した。