（ 続紙 1 ）

京都大学	博士（薬学）	氏名	宇留野　義治
論文題目	D,L-型オリゴマーの構造特性を利用した新規物質創製		

（論文内容の要旨）

重要な生体成分である核酸やタンパク・糖は単一のキラリティーを持つ構成単位がつながったホモキラルポリマーであり、これらのポリマーはそのキラリティーに由来した構造と機能を持っている。これに対して異なるキラリティーを交互に繰り返す D,L-型ポリマーは、ホモキラルポリマーとは異なる独自の三次元構造をとり、その構造に由来する特異な機能を有すると考えられる。しかし、D,L-型ポリマーはほとんど研究が成されておらず、このような D,L-型ポリマーの特性をうまく引き出すことができれば、今までにない新たな構造と機能を有する新規物質の創製が可能と期待し、キラルユニットが 6~10 の D,L-型オリゴマーを用いる以下の研究を行った。

1.「D,L-型オリゴエステルを用いる非環状イオノフォアの創製」

分子認識研究で通常用いられる環状ホスト分子に比べ、非環状ホスト分子は錯形成の設計が困難であるものの、外部環境やゲストに対して構造変化を受け入れやすい利点を有する。分子力場計算から、構成単位が 6~10 程度の D,L-型オリゴエステルは、L,L-型とは異なり、擬環状の高次構造をとることが予想された。その最安定構造が Na^+ イオノフォアとして知られる monensin の結晶構造に類似する点に着目し、D,L-型オリゴエステルが非環状イオノフォアになると考え、オリゴエステルの合成、構造解析、イオン輸送実験を行った。結果、D,L-型オクタエステルは鎖状分子でありながら擬環状の高次構造をとり、そのイオン輸送能はジベンゾクラウンエーテルに比べて遙かに大きく、K^+/Na^+ が約 3 の monensin に匹敵する非環状イオノフォアとなることを見出した。

2. 「D, L-型オリゴペプチドを用いる新規物質ペプチド[2]カテナンの創製」

環状分子が鎖のようにつながった超分子、カテナンは芳香族化合物を構成単位とするものは多数報告されているが、アミノ酸数十残基から成るペプチドカテナンの合成報告は一例もない。そこで前述の D,L-型オリゴエステルの研究を、D,L-型オリゴペプチドへと展開し D,L-型オリゴマーの高次構造特性を活かし、ペプチド[2]カテナンの合成を試みた。具体的には、D,L-型デカペプチドが擬環状の高次構造をとることを利用し、かつペプチド鎖の中央部に導入したヒスチジンの金属カチオン (Zn^{2+}、Cu^{2+} など) への配位による自己会合を利用し

たプレ二量化を経た後に、縮合環化を行い、ペプチド[2]カテナンの合成に成功した。

3. 「D,L-型オリゴペプチドを scaffold とする有機分子触媒の合成と反応への展開」

D,L-型ペプチドを基質認識部位とし、これに触媒残基を導入する触媒設計を行った。 D,L-型環状ペプチドはアミド NH 基と C=O 基が、上下に交互に配向する構造的特性により、その配向と相対位置を明確に決めることができる。そこで、それぞれを水素結合ドナー、アクセプターとして利用する基質認識場を構築し、触媒残基（*N*−アルキルイミダゾール）を近傍に導入した D,L-型ペプチド鎖がポリオールなどの多官能基性化合物の位置選択的官能基化触媒として機能すると考えた。この作業仮説に基づき、D,L-型ヘキサペプチド触媒を合成し、本触媒が *myo*−イノシトール誘導体の 3 つの水酸基うち 2 位水酸基を高位置選択的 (98% rs) にアシル化することを見出した。

（続紙　２　）

（論文審査の結果の要旨）

重要な生体成分である核酸やタンパク・糖は同一のキラリティーを持つ構成単位がつながったホモキラルポリマーであり、これらのポリマーはそのキラリティーに由来した構造と機能を持っている。これに対し、異なるキラリティーを交互に繰り返す D,L-型ポリマーは、ホモキラルポリマーとは異なる独自の三次元構造をとり、その構造に由来する特異な機能を有すると考えられる。しかし、D,L-型ポリマーはほとんど研究が成されておらず、このような D,L-型ポリマーの特性をうまく引き出すことができれば、今までにない新たな構造と機能を有する新規物質の創製が可能になると期待できる。特にキラルユニットが 6~10 の D,L-型オリゴエステル及び D,L-型オリゴペプチドを用いる以下の研究を行った。

1.「D,L-型オリゴエステルを用いる非環状イオノフォアの創製」

環状分子を用いる分子認識研究は活発に行われているが、錯形成のみに重点が置かれホスト分子の構造変化に伴う機能性発現にはしばしば困難が伴う。これに対し、非環状ホスト分子は錯形成の設計が困難であるものの、錯形成後の構造変化を容認しやすく機能化に向けた利点を有している。そこで錯形成に有利な擬環状の高次構造をとる鎖状分子の設計を行った。分子力場計算から構成単位が 6~8 程度の D,L-型オリゴエステルはL,L-型とは異なり、擬環状の高次構造をとることが予想された。実際に、D,L-型乳酸6量体及び８量体、さらにD,L-型２-ヒドロキシ-３-フェニルプロピオン酸6量体及び８量体の構造解析を2次元NMR等により行い、D,L-型オリゴエステルが擬環状の高次構造をとることを明らかにした。また、これらの分子による環状構造の形成は末端官能基間の水素結合に由来するものではなく、D,L-型キラリティーに由来することも明らかにした。次にこれらのD,L-型オリゴエステルの最安定構造が Na^+ イオノフォアとして知られる monensin の結晶構造に類似する点に着目し、D,L-型オリゴエステルを非環状イオノフォアとして用いるイオン輸送実験を行った。その結果、D,L-型２-ヒドロキシ-３-フェニルプロピオン酸８量体は鎖状分子でありながら、そのイオン輸送能はジベンゾクラウンエーテルに比べて遙かに大きく、K^+/Na^+が約3の monensin に匹敵するイオン輸送量を持つ非環状イオノフォアとなることを見出した。

2. 「D,L-型オリゴペプチドを用いる新規物質、ペプチド[2]カテナンの創製」

環状分子が鎖のようにつながった超分子、カテナンは芳香族化合物を構成単位とするものは多数報告されているが、アミノ酸１０残基程度のペプチドを構成単位とするカテナンは未だ知られていない。そこで前述の D,L-型オリゴエステルの研究を D,L-型オリゴペプチドへと展開し、その高次構造特性を活かし、ペプチド[2]カテナ

ンの合成を試みた。即ち、擬環状の高次構造をとるD,L-型デカペプチドの構造予測を分子力場計算により行い、実際に合成した種々のD,L-型デカペプチドの構造解析を2次元NMRにより行った。これらの内で最も平面的な環状の高次構造をとるD,L-型デカペプチドを用い、かつペプチド鎖の中央部に導入した2つのヒスチジンのイミダゾイル基の金属カチオン (特にZn^{2+}) への配位による自己会合を利用したプレ二量化を経た後に　ligation法による縮合環化を行い、１５％収率でペプチド[2]カテナンの合成に成功した。

3. 「D,L-型オリゴペプチドを scaffold とする有機分子触媒の合成と反応への展開」

位置選択的官能基化触媒の開発を目的とし、鎖状D,L-型ペプチドを基質認識部位とする触媒を設計、合成した。環状D,L-型ペプチドはアミド NH 基と C=O 基が上下に交互に配向する構造的特性を持つため、これらの官能基の配向と相対位置を明確に決めることができる。一方、鎖状D,L-型ペプチドは上述の研究により、環状D,L-型ペプチドに類似した擬環状の高次構造をとることを認めている。そこで鎖状D,L-型ペプチドのアミド NH 基と C=O 基を水素結合ドナー、アクセプターとする基質認識場を構築し、その近傍に触媒残基を導入した D,L-型ペプチドは、基質認識型触媒としてポリオールなどの多官能基性化合物の位置選択的官能基化に有効に作用すると考えた。この作業仮説に基づき、D,L-型フェニルアラニン５量体に触媒残基として*N*−末端にイミダゾイル基を持つアミノ酸を組み込んだ D,L-型ヘキサペプチド触媒を合成した。本触媒を用い、2, 4, 6位に３つの水酸基を持つ*myo*−イノシトール誘導体のアシルを行ったところ、 2 位水酸基が高位置選択的 (98% 位置選択性) にアシル化されることを見出した。

以上のように、本研究はD,L-型オリゴエステル及び D,L-型オリゴペプチドの構造特性を明らかにし、それに基づいた新規物質の創製を行っており、分子認識化学や超分子化学、さらに有機触媒の開発に関する重要な知見を提供するものである。

よって本論文は博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、平成２２年２月２３日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日：　平成　２２　年　８　月　１　日以降