

Title	New Aspect of 5-Bromouracil Photochemistry Models for Photo-Cross-Linking of Nuclei Acids to Proteins(Abstract_要旨)
Author(s)	Ito, Satoru
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	1980-03-24
URL	http://hdl.handle.net/2433/222507
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	none

氏名	伊藤 哲
	いとう さとる
学位の種類	工学博士
学位記番号	工博第660号
学位授与の日付	昭和55年3月24日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	工学研究科合成化学専攻
学位論文題目	New Aspect of 5-Bromouracil Photochemistry-Models for Photo-Cross-Linking of Nuclei Acids to Proteins (5-プロモウラシル誘導体の光化学—核酸・蛋白質間光交差結合の モデル—)
論文調査委員	(主査) 教授 松浦輝男 教授 吉田善一 教授 庄野達哉

論文内容の要旨

本論文は、5-プロモウラシルを中心とする数種の修飾核酸塩基とアミノ酸および関連化合物の光反応について研究した結果をまとめたもので、序章と本論2部8章からなる。

序章では、本研究の背景として光生物学分野で注目されている核酸・蛋白質間の光交差結合について概観し、有機光化学の果し得る役割とそれに付随する生理活性核酸塩基誘導体の選択的合成への応用の重要性について述べ、本研究の結果を総括している。

第1章では、2', 3'-O-イソプロピリデン-5-プロモウリジンや5-プロモ-1, 3-ジメチルウラシルが3-置換インドール特にトリプトファン誘導体と、アセトン増感下選択的光カップリングをして5-(2-インドリル)ウラシル体を与えることを見出し、その生成に対し励起三重項プロモウラシルとインドール間の励起複合体を経る電子移動機構を提唱している。またこれらのプロモウラシル塩基が非増感紫外光照射でも同様にメラトニンとカップリングすることを見出している。

第2章では、1, 3-ジメチル-5-プロモウラシルと上記の条件では反応しないN^b-メトキシカルボニルトリプタミンが、電子豊富な芳香族化合物(例えば2-メトキシナフタレン)の存在下アセトン増感光カップリングをすることを見出し、この反応に対して添加化合物が電子キャリアーとして働く二重の電子移動機構を提出している。

第3章では、1, 3-ジメチル-5-プロモウラシルがメチル及びメトキシ置換ナフタレンと直接紫外光照射下5-ナフチルウラシル体を与えることを見出し、この反応が主としてナフタレンの励起一重項状態とジメチルプロモウラシルとの間の励起複合体を経る電子移動によって起ることを、蛍光消光などを用いる動力学的研究から明らかにしている。

第4章では、5-プロモウリジンあるいは5-プロモウラシルとトリプトファンの水溶液中の光反応を研究し、単なる水溶液では両者が全く反応しないのに拘らず、凍結水溶液中では上と同様の光カップリングをすることを見出している。この現象に対して、凍結状態では両者の間の相互作用によって凝集状態が形

成され、光カップリング反応が可能になるとの見解を述べている。

第5章では、上述のプロモウラシル・トリプトファン間の光カップリング反応と両者の空間的配置を含めた相互作用との関連性を明らかにする目的で、5-プロモウラシル環とインドール環をメチレン鎖あるいはエステル結合によって結びつけた数種のモデル化合物を合成し、両環の間の分子内相互作用を分光学的に調べた。その結果、両環の間に基底状態でも光励起状態でもスタッキング相互作用があることを明らかにしたが、いずれの化合物についても分子内光カップリング反応は観測できなかった。

第6章では、5-クロロおよび5-ヨード-1,3-ジメチルウラシルとインドール誘導体とのアセトン増感および非増感光反応を5-プロモ体と比較して検討している。この結果、5-(2-インドリル)ウラシル体への光カップリング反応にはクロロ体が優れていること、ヨード体はいずれの照射条件においても主に脱ヨウ素を起して1,3-ジメチルウラシルに還元されることなどを見出している。

5-プロモウラシル誘導体とインドール誘導体との光カップリング反応を中心とした以上の第1部に続いて、第2部では他の核酸塩基の光反応について研究を行なっている。まず第7章では、t-RNAの蛍光性塩基である4-チオウラシルのモデルとして、1,3-ジメチル-4-チオウラシルが水溶液中リジンと光付加反応をすることを見出している。この光付加体はリジンの α -アミノ基がチオウラシル環の6位に付加した2種のジアステレオマーであって、従来知られていたこのチオウラシル体とアルキルアミンとの光付加体と異なることを明らかにしている。

第8章では、生体内に取り込まれることが知られている修飾プリン塩基の試デルとして、1,3,7-トリメチル-8-アザプリンをアルキルアミンおよびメタノール中紫外光照射すると、それぞれ6-アルキルアミノ-5-メチルアミノおよび5-ヒドロキシ-6-メトキシ-置換1,3-ジメチルウラシルが生成することを明らかにしている。

論文審査の結果の要旨

核酸・蛋白質間の相互作用は生体の機能発現の役割をはたしているが、最近この種の相互作用系に紫外光を照射すると両者の間で不可逆的な交差結合を起し、生物に重大な傷害を与えることがわかって来た。本論文の著者は、この光交差結合の問題に対して有機光化学からのアプローチを企図し、特にDNAに取込まれて光交差結合を促進することが知られている5-プロモウラシル及びその誘導体の光化学を中心とする研究を展開し、この目的に沿いしかも合成化学的に有用ないくつかの新しい知見を得た。その主なる成果は次のようにまとめられる。

1. 5-プロモウラシルや5-プロモウリジン及びそれらの誘導体が種々の光反応条件下トリプトファンをはじめとする各種3-置換インドール類とカップリングして、高選択的に5-(2-インドリル)ウラシル誘導体を生成することを見出し、プロモウラシルを含む核酸と蛋白質との光交差結合の機構解明に対して有力な手がかりを与えた。

2. 上記の光カップリング反応に対して、少なくとも3種の機構があることを実験的に確立した。まずこの光反応が一般的にプロモウラシル類の励起三重項とインドール類との間の電子移動反応を経て起ることを示した。第二に、一般的な条件で光カップリングを起さないある種のインドール類に対しては、メトキ

シナフタレン等の電子豊富な化合物を添加すると、これらが電子キャリアーとして働く二重の電子移動を経て光カップリング反応が起ることを見出した。第三に、単なる水溶液中では全く光反応をしない 5-プロモウリジンとトリプトファンが、凍結水溶液中で光カップリングを起すという事実を見出した。さらにモデル化合物を用いてプロモウラシル-インドール間相互作用を検討し、核酸・蛋白質間光交差結合に於て核酸塩基とアミノ酸残基との相互作用系の空間配置が重要なことを指摘している。

3. 5-プロモウラシル類の光反応を 5-クロロ及び 5-ヨード誘導体に応用し、これらの光反応をプロモ誘導体と対比した場合それぞれイオン性及びラジカル性が高いことを明らかにし、さらにこれらのハロウラシル類が種々の芳香族化合物と光カップリングすることを見出すなど、5位に炭素官能基の置換したウラシル類の一般的合成法の基礎を確立した。

4. このほか、核酸・蛋白質間光交差結合の新しいモデルとして、t-RNA の塩基である 4-チオウラシルの誘導体がリジンと光付加すること、また 8-アザプリンの光分解で求核試薬の付加が起り 6-置換ウラシルを生成することを見出した。

以上を要するに、本論文は核酸・蛋白質間光交差結合という光生物学の問題に着想して 5-プロモウラシルを中心とする核酸塩基の光化学を研究し、当初の目的に沿った成果を挙げるとともに合成化学的に価値のある若干の光反応を開発したもので、学術上、實際上寄与するところが少ない。

よって、本論文を工学博士の学位論文として価値あるものと認める。