

氏名	山 寄 弘 男
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博甲第 1497号
学位授与の日付	平成 8 年 3 月 25 日
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	転移リボ核酸($tRNA^{Phe}$) の修飾 Y-塩基類と縮合プリン誘導体の合成及びその生理活性に関する研究
論文審査委員	教授 廣田 喬 教授 原山 尚 教授 吉田 隆志 教授 山本 啓司 教授 佐藤 公行

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

真核生物のフェニルアラニン転移リボ核酸 ($tRNA^{Phe}$) のアンチコドン 3' 末端に隣接する位置に存在する蛍光性縮合三環塩基類は、基本母核として 4,9-dihydro-4,6-dimethyl-9-oxo-1-*H*-imidazo[1,2-*a*]purine (Y-塩基) を有している。著者はこの縮合プリン骨格に着目し、これらの誘導体の新規合成法の開発及び生理活性物質の探索を目的に本研究を行い、以下の知見を得た。1) メチルチオ尿素を出発原料として 8 工程からなる Y-塩基母核の全合成及びその 2-置換誘導体の合成法を開発した。更に、Y-塩基の 6-アザ、7-アザ及び 6, 7-ジアザ類縁体を合成し、これらの蛍光量子収率を求め蛍光強度と構造との相関関係について考察を行った。2) 非天然型縮合プリン誘導体として 3-及び 5-置換 7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]purine 類やそれらのヌクレオシド類の合成法を確立した。本研究で得た新規化合物類の生理活性について種々探索を行い、主として学習記憶改善作用、抗健忘作用、抗腫瘍活性及び尿酸生成阻害作用等の活性を見出した。

論文審査結果の要旨

本論文は生体関連化合物、即ちプリン誘導体、フェニルアラニン転移リボ核酸の微量成分である蛍光性縮合三環塩基（Y-塩基）類及びトリアゾロプリン類の新規合成法の開発を目的としたものである。又、新規合成化合物の薬理作用の検討を行い新しいタイプの医薬品創製の基礎的研究を目的としたものである。本研究において、メチルチオ尿素を出発原料として8工程からなるY-塩基母核の4,9-dihydro-4,6-dimethyl-9-oxo-1*H*-imidazo[1,2-*a*]purine及びその誘導体の簡便で新規な合成法を開発した。更に、Y-塩基の6-アザ、7-アザ及び6,7-ジアザ類縁体を合成し、これらの蛍光量子収率を求め蛍光強度と構造との相関関係について考察を行った。非天然型縮合三環性プリン誘導体として3-及び5-置換9*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*i*]purine類やそれらのヌクレオシド類の合成法を確立した。

本研究で得た新規化合物類の生理活性について種々探索を行い、主としてアミノグアニン誘導体に学習記憶改善作用及び抗健忘作用、トリアゾロプリン誘導体に抗腫瘍活性及び尿酸生成阻害作用等の活性を見出した。

以上のように、この論文はフェニルアラニン転移リボ核酸の微量成分であるY-塩基とその誘導体の新規合成法の開発を行い、その関連化合物類に種々の生理活性化合物を明らかにしたもので、博士（薬学）の学位論文に値するものと判断した。