

C26 セラミドと C22:6 リゾホスファチジン酸の合成法の確立

薬学専攻 医薬分子化学研究室 山本 善範

【論文内容の要旨】

近年の分析技術の進歩により、長鎖脂肪酸含有脂質と疾患との関連が指摘されるようになってきた。しかし、特定の長鎖脂肪酸の合成法が存在しないために、それらの分子が持つ生理的な役割や疾患との関連性の解明が進展しないという現状があった。この点に着目し、C26 セラミドと C22:6 リゾホスファチジン酸 (C22:6 LPA) の合成法の確立を目的として研究を行った。

まず、C26 セラミドの合成に必要な、ヘキサコサン酸の合成から開始した。長鎖飽和脂肪酸は、難溶性であるので小分子量の分子同士のユニットをカップリングすることにより合成した。C26 セラミドは、Evans のアルドール反応を基盤とする合成ルートにより骨格を合成し、ヘキサコサン酸との縮合等を経て立体選択的に合成できた。本合成は、C26 セラミドそのものの最初の合成であり、C26 セラミドの生理作用を調べるのに十分な量を供給できる合成法である。

次に、2-アシル型 C22:6 LPA と 1-アシル型 C22:6 LPA の両方の合成を目指した。特に、2-アシル型 C22:6 LPA は急性心筋梗塞や不安定狭心症との関連が指摘されているものの、合成そのものが行われていないため、その詳細が不明である。2-アシル型 C22:6 LPA の合成際、アシル基が 2 位から 1 位へ極めて容易に転移することが分かった。詳細な検討により、3 位リン酸エステルを塩とすることにより転移が抑制されることを見出し、この性質を利用して最終的に 2-アシル型 C22:6 LPA と 1-アシル型 C22:6 LPA の 7:1 の混合物を得ることに成功した。また別途、1-アシル型 C22:6 LPA の合成にも成功した。

【審査結果の要旨】

長鎖脂肪酸含有脂質の生理作用解明の基盤をなすものである。特に、1-アシル型 C22:6 LPA が多少混入してはいるものの、2-アシル型 C22:6 LPA が主として得られたことは、今後、1-アシル体と併用することにより、2-アシル型 C22:6 LPA の生理的意義の解明に貢献するものと期待できる。研究の内容、または公開発表会での発表・質疑応答からも、博士（薬学）論文授与者に相応しい力を有していると判定した。

平成 29 年 3 月

(主査) 田村 修

(副査) 岡本 巖

(副査) 久保田高明