



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Development and Application of 1,3a,6a-Triazapentalene Derivatives as a Novel Fluorescent Molecule [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	大澤, 歩
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第11914号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/58994
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Ayumi_Osawa_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 大澤 歩

	主査	教授	鈴木 孝紀
	副査	教授	谷野 圭持
審査担当者	副査	教授	及川 英秋
	副査	教授	澤村 正也
	副査	教授	伊藤 肇

学 位 論 文 題 名

Development and Application of 1,3a,6a-Triazapentalene Derivatives as a Novel Fluorescent Molecule
(新規蛍光分子 1,3a,6a-トリアザペンタレンの開発と応用)

近年、有機小分子をツールとしたケミカルバイオロジー研究が急速に進展しており、その中核を担うのがプローブ分子の利用である。特に、蛍光プローブ法は標的分子を簡便かつ高感度で検出可能であることから、タンパク質や DNA など生体機能高分子の細胞内での挙動追跡に優れた手法として知られている。一方、生物活性小分子の蛍光プローブ化は、利用可能な蛍光分子に構造上の制約があることが問題とされてきた。本学位論文は、生物活性小分子のラベル化を目指した 1,3a,6a-トリアザペンタレン (TAP) 類の新規合成法の開発と、その特徴的な蛍光性の解明について述べたものである。本論文は以下の序章、第 1 章、第 2 章および第 3 章から成っている。

まず序章では、近年めざましい発展を見せる生体機能分子の蛍光イメージング技術を紹介し、生物活性小分子の蛍光標識化における問題点として、蛍光分子のサイズや極性がプローブ分子の生物活性に与える影響を説明している。次いで、申請者がコンパクトな 10 π 系複素環芳香族である TAP に着目するに至った経緯について述べている。

第 1 章では、TAP 類の効率的合成法の開発について述べている。まず TAP がトリアゾール構造を含むことに注目し、アルキンとアジドのクリック反応を鍵とする合成法を計画した。この際、反応条件とアジド試薬の構造を工夫することで 1 段階の連続反応により様々な TAP 誘導体を高収率で得ることに成功している。また、最もシンプルな TAP 無置換体の合成にも初めて成功している。

第 2 章では、合成した TAP 類の分光学的性質について述べている。まず無置換体が弱いながらも蛍光を示すことを明らかとし、2 位に置換基を有する TAP がコンパクトながら強い蛍光と大きなストークスシフトを示すことを見出している。さらに、2 位芳香環の置換基の選択により発光色のチューニングが可能であることを示し、色調調節の指針として置換基の Hammett 定数が有効なことを指摘している。

第 3 章では、生物活性小分子に利用可能なアミノ基蛍光標識試薬の開発について述べている。まず、第 2 章で述べた知見を基に、長波長領域の蛍光を示す TAP を設計し、黄色や赤色の蛍光を示す誘導体合成に成功している。さらに、アミノ基標識試薬の大量合成法を確立し、アミノ酸やペプチドの標識化を達成した。また、TAP が生きた細胞に毒性を示さず、速やかに取り込まれて細胞質が蛍光染色されることを明らかにしている。最後に、TAP の蛍光特性の解明を指向した、計算化学的アプローチについて述べている。

これを要するに著者は、1,3a,6a-トリアザペンタレン (TAP) 類を種々のアセチレン誘導体から 1 段階で合成する画期的新手法を開発した。さらに、その蛍光特性に着目して、生物活性小分子の蛍光プローブとしての優れた特性を有することを明らかにした。

これらの成果は、ヘテロ環化学および構造有機化学に新局面を拓く成果として高く評価されると共に、ケミカルバイオロジー研究に新たな方法論を提供するものであり、精密有機合成化学に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士 (理学) の学位を授与される資格あるものと認める。