



Title	シクロヌクレオタイドオリゴマーの研究
Author(s)	手塚, 徹
Citation	大阪大学, 1974, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31060
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

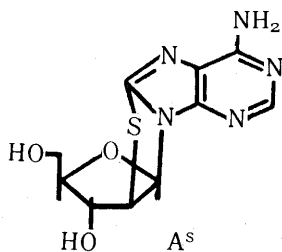
【5】

氏名・(本籍)	て 手	づか 塚	とおる 徹
学位の種類	薬	学	博 士
学位記番号	第	3067	号
学位授与の日付	昭和49年3月25日		
学位授与の要件	薬学研究科薬品化学専攻 学位規則第5条第1項該当		
学位論文題目	シクロヌクレオタイドオリゴマーの研究		
論文審査委員	(主査) 教 授	池原 森男	
	(副査) 教 授	吉岡 一郎	教 授 鎌田 皎
	教 授	田村 恭光	

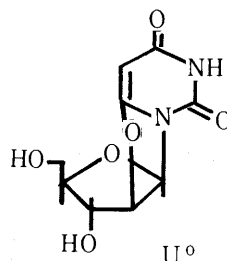
論 文 内 容 の 要 旨

緒 言

核酸 (polynucleotide) の高次構造におよぼす分子内 nucleotide の配座の影響についての研究例は少ない。核酸の内部自由度の一つに glycoside 結合の回転角 (ϕ_{CN}) があり、天然核酸は ϕ_{CN} が $0 \sim -30^\circ$ の値をとり、右巻きラセンをなし、相補的水素結合 complex を作っている。しかし ϕ_{CN} が -120° で固定された 8.2'-S-cycloadenosine (A^S) [1] の oligonucleotide は逆の左巻きラセンをなし、右巻きラセンをとる polyuridylic acid (poly U) とは complex を形成しないと報告されている。そこで ϕ_{CN} とラセンの巻き方、相補的水素結合を可能にする条件を検討するため、 ϕ_{CN} が A^S に近い -104° で固定された 6.2'-O-cyclouridine (U°) [2] の oligonucleotide を合成しその諸性質を調べた。



[1]



[2]

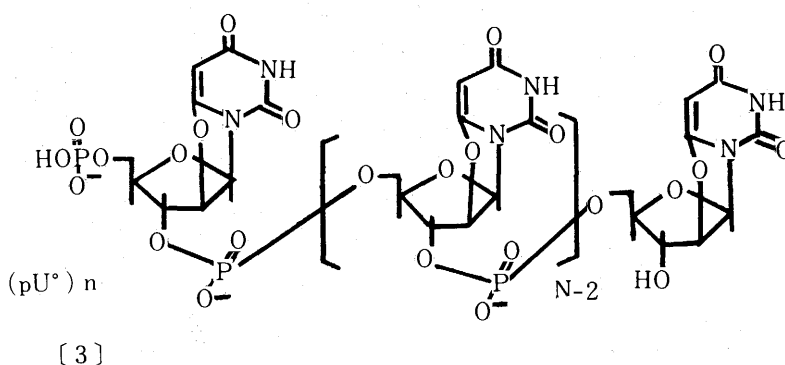
第一章 8,2'-S-cycloadenosine の oligonucleotide の合成

8-Mercaptadenosine の 8,2' 撰択的 cyclo 化反応を見だし、高収率簡易に A^S [1] を得ることができた。この A^S を 5'-phosphate 化し重合して A^S oligonucleotide (pA^S)_n を得た。

8-Mercaptadenosine 2',3'-cyclicphosphate を用いた A^S を含む nucleotide, oligonucleotide の新合成法を開発した。

第二章 6,2'-O-cyclouridine の oligonucleotide の合成

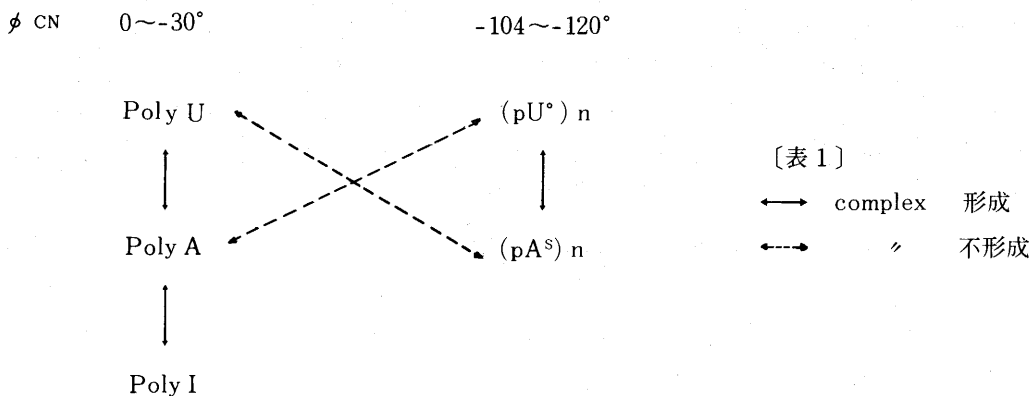
U° の 5'-phosphate を DMF 中 DCC で重合し、DEAE-cellulose column chromatography により分離精製した。直鎖 oligomer (pU°)_n [3] は $n=2-10$ の oligomer が、環状 oligomer は trimer まで得られた。



第三章 U° oligomer の諸性質と complex 形成能

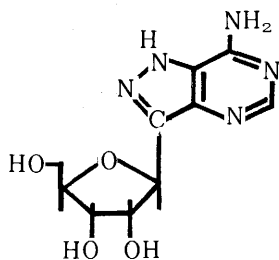
U° oligomer [3] の酵素水解反応を調べ、UV, CD スペクトルの結果からこの oligomer は random coil 状であることが推定された。

天然 nucleotide ($\phi_{CN} 0^\circ - 30^\circ$) からなる polynucleotide: polyadenylic acid (polyA), polyinosinic acid (polyI), polyU と A^S , U° oligomer との complex 形成、また A^S , U° oligomer 間の complex 形成を調べた [表 1]。[表 1] の結果より “近い ϕ_{CN} が $0^\circ - 30^\circ$ をとる complex は右巻きラセンを、 $\phi_{CN} -104^\circ - 120^\circ$ をとる complex は左巻きラセンである”。ということが判った。

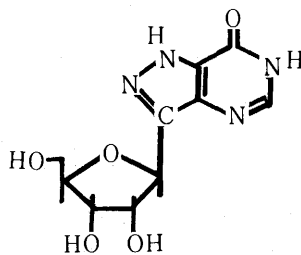


第四章 poly Formycin, Poly Laurusin の complex 形成

Glycoside 結合の回りの塩基の回転が比較的容易な Formycin [4]、Laurusin [5] の polynucleotide (PolyF, PolyL) を合成し complex 形成と stoichiometry を調べた [表 2]。



Formycin [4]



Laurusin [5]

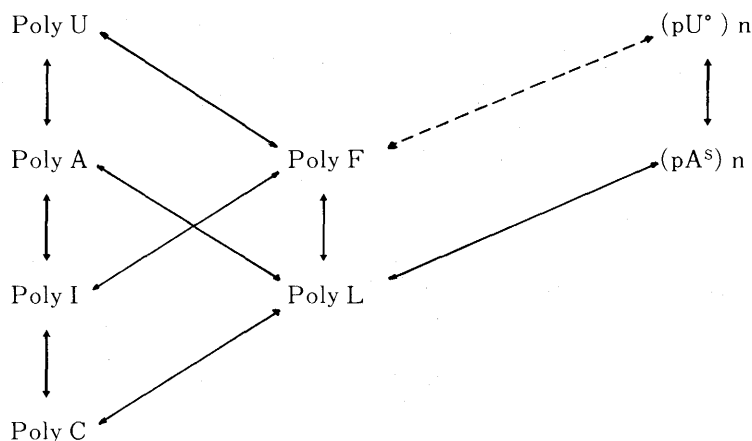
PolyL は ϕ CN が $0 \sim -30^\circ$ をとる、PolyA, polycytidylic acid (PolyC) と同、 ϕ CN が $\sim -120^\circ$ で固定されている A^s oligomer と同 complex を形成し、第三章で得られた知見をさらに確かめることができた。

PolyF, PolyL を含む complex は Watson-Crick 型、Hoogsteen 型とは異なる新しい相補的水素結合系を取りえることが判った。

φ CN

0~-30°

-104~-120°



[表2]

↔ complex 形成
 ⋯ 〃 不形成

結 語

- A^S, U[°] oligomer を合成し、グリコシド結合の回転角と相補的 complex 形成についての知見を得た。
- Poly F, Poly L の complex 形成能を調べ上記知見を確かめた。

論文の審査結果の要旨

1. 8,2'-S-シクロアデノシンの新合成法として、8-メルカプトアデノシンに diphenylcarbonate を作用させる方法を開発した。
2. 8-メルカプトアデノシン2',3'-環状燐酸をトリメチルシリルクロリドと加熱する、S-シクロアデノシン3'-燐酸の新合成法を見出しこれを利用して、オリゴヌクレオチドを合成した。
3. 6,2'-シクロウリジンのダイマー及び鎖長10ヶまでのオリゴマーを合成し、その性質をU, V, C, D. 等により検した結果、これらは random 状の構造を有することを見出した。
4. シクロウリジンの octamer とシクロアデノシンの octamer との間に complex 形成が行はれることを見出し、torsionangle と complex 形成能及び螺旋軸の回転方向との相関々係につき新知見を得た。
5. ラウルシンのポリヌクレオチドとシクロアデノシン・オリゴマー間にも complex 形成が見出され、4.の結論を裏書きした。

以上の知見はポリヌクレオチドの構造上に新しい発見をもたらしたものであり、博士号に値するものと判定した。