The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	オリゴヌクレオチドの合成とその性質に関する研究
Author(s)	志田, 敏夫
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33362
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、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

【7】

氏名・(本籍)	志田敏夫（しだとしお）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 6025 号
学位授与の日付	昭和58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	**オリゴヌクレオチドの合成とその性質に関する研究**
論文審査委員	(主査) 教授 池原 森男 (副査) 教授 北川 勲 教授 冨田 研一 教授 田村 恭光

論文内容の要旨

近年，比較的容易に大量合成できるようになったオリゴヌクレオチドを核酸のモデル化合物として用いることは，その微視的見地からの理解に有利であると思われる。

池原らは核酸の内部自由度の一つグリコシド結合まわりのコンホメーションがhigh-anti 領域に固定されたシクロヌクレオシドから成るホモオリゴマーを合成し，それが天然とは逆の左巻きらせん構造をとることを見い出した。著者はこの知見をさらに検討するためシクロヌクレオシドA^s, U^o, I^sから成る自己相補的なダイマー，I^s, C^oから成るホモオリゴマーを合成し，その性質を調べた。シクロヌクレオチドオリゴマーはすべて left-handed stacked conformationをとる傾向を持つことを明らかにした。ただし，A^spU^oと$(pC^o)_n$は塩基間にstackingが見られず，それぞれextended conformation, random coil conformationをとることを明らかにした。さらにシクロヌクレオチドオリゴマーとエチジウムブロミドとの相互作用を調べ，シクロヌクレオチドオリゴマーの左巻きのduplexもintercalationにより薬物と相互作用することができることを明らかにした。

最近発見されたZ-DNA型の左巻きらせん構造にも興味を持ち，その水溶液中での性質を明らかにするためdC-dGとdG-dCの繰り返し配列を持つデオキシリボヌクレオチドオリゴマーを合成した。B型duplexが高塩濃度下，不安定化される場合のみ，Z型duplexが形成されることを明らかにした。また融解過程の測定からB型—Z型間の転移について新知見を得た。さらに，8-ブロムグアノシンを含むCpGのアナローグを種々合成した。(3′-5′) C-br^8 Gのみが低塩濃度下，Z型duplexを形成することから，RNAにおいてもZ型構造が可能であることを

らかにした。

制癌抗生物質ブレオマイシンはＤＮＡに直接作用し，ＤＮＡ鎖を切断することが知られている。しかし，その作用メカニズムについては不明な点が多い。従来，この種の研究には巨大分子であるＤＮＡそのものが用いられてきたため，分解生成物等の同定が非常に困難であった。そこで今回ブレオマイシンとブレオマイシン同様にＤＮＡ鎖切断作用のある1,10-フェナンスロリン・銅錯体の二種の薬物についてその作用メカニズムを明らかにするため，ＤＮＡのモデル化合物として自己相補的な合成オリゴヌクレオチドを用い，その分解生成物を分離，精製し，ＮＭＲ等で同定した。ブレオマイシンによるＤＮＡ鎖切断反応はデオキシリボースの4′位の酸化により開始されることを明らかにした。1,10-フェナンスロリン・銅（I）錯体によるＤＮＡ鎖切断反応はデオキシリボースの1′位の酸化により開始されることを明らかにした。今回，オリゴヌクレオチドを用いたことにより結論が明確になった。

論文の審査結果の要旨

志田君は先ず，シクロヌクレオシドA^s，U^o，I^sを含むダイ及びオリゴヌクレオチドを合成し，その構造をUV，CD，NMR等によって検索した結果，全て左巻きのstacking構造を持つことを明かにした。

次にこれらとエチヂウム・ブロマイドとの反応を研究し，特に U^opA^s と分子化合物を形成し，その重畳が通常と逆になっていることを見出した。

近年新しく提出された $d(CG)_n$ 形に於てとられるZ-DNAの構造が溶液中でもとられるかを決定する為n=1,2,3の化合物を合成し，そのUV，CD，NMRを測定した結果，n=3のみに，一定条件下のZ-DNA化が見られた。これは，長鎖DNA中のZ- 型分布に一定の規制があることを示唆している。

次にこれらのオリゴマーと，1,10-フェナントロリン-Cu，及びブレオマイシン-Fe 錯体との反応を検し，生成物を化学的に同定し，夫々GのC_1位及びCのC_4位が攻撃されることを見出した。

以上の成果は博士論文請求に値いするものと認める。