



Title	High-antiおよびSynコンホメーションをとるヌクレオシド、ヌクレオチドのX線構造解析研究
Author(s)	濱田, 賢作
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33364">https://hdl.handle.net/11094/33364</a>
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">大阪大学の博士論文について</a>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

氏名・(本籍)	瀬	田	賢	作
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	5906	号	
学位授与の日付	昭和	58	年	2月21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	High-anti および Syn コンホーメーションをとるスクレオシド、 スクレオチドの X 線構造解析研究			
論文審査委員	(主査) 教 授	富田 研一		
	(副査) 教 授	池原 森男	教 授 岩田 宙造	教 授 北川 勲

### 論文内容の要旨

#### 緒論

核酸の分子構造について、物理化学的手法で研究することは、核酸の生物活性との関連性において、きわめて重要なことである。天然に存在する核酸の分子構造研究だけではなく、合成核酸あるいはその構成成分についての詳細な構造研究もまた、核酸の機能を知る上で重要な知見を与えてくれるものと考えられる。

ところで、核酸の分子構造を支配する最も重要な要因の1つにグリコシド結合まわりのコンホーメーションがある。

糖のC(2')位と、プリン塩基のC(8)位またはピリミジン塩基のC(6)位をイオウ原子あるいは酸素原子を介して結合し、グリコシド結合まわりのコンホーメーションをhigh-anti領域に固定したシクロスクレオチドからなる合成核酸は左巻きらせん構造をとりうることが明らかになっている。<sup>1-3)</sup> また、グリコシド結合まわりのコンホーメーションがsyn領域をとるデオキシグアノシンを含むオリゴマード(CCGCGC)<sup>4)</sup>あるいはd(CGCG)<sup>5,6)</sup>は左巻きらせん構造をとりうることがX線結晶構造解析により明らかになっており、そのような構造をとる核酸はZ-DNAといわれている。

そこで、筆者はhigh-antiあるいはsynコンホーメーションをとるスクレオシド、スクレオチドのX線構造解析を行ない、その分子構造を明らかにするとともに、グリコシド結合まわりのコンホーメーションの違いが核酸の分子構造にどのように影響するかについて検討した。

#### 本論

(I) High-antiコンホーメーションをとるS-シクロスクレオシドおよびS-シクロスクレオチドのX

## 線結晶構造解析

### (1) X線構造解析法

- 構造解析を行なった化合物を下に列記する。I<sup>s</sup>およびI<sup>s</sup>pA<sup>s</sup>は池原らの方法<sup>7)</sup>により合成した。A<sup>s</sup>pおよびA<sup>s</sup>pA<sup>s</sup>試料は本学薬学部池原教授より提供された。結晶学データを表1に示す。
- 8, 2'-S-cycloinosine (I<sup>s</sup>)
  - 8, 2'-anhydro-8-mercaptop-9-β-D-arabinofuranosyl-hypoxanthylyl(3'-5')-8, 2'-anhydro-8-mercaptop-9-β-D-arabinofuranosyladenine (I<sup>s</sup>pA<sup>s</sup>)
  - 8, 2'-anhydro-8-mercaptop-9-β-D-arabinofuranosyl-adenine 3'-monophosphate (A<sup>s</sup>p)
  - 8, 2'-S-cyclo-2'-thioadenylyl (3'-5')-8, 2'-S-cyclo-2'-thioadenosine (A<sup>s</sup>pA<sup>s</sup>)

表1

	I <sup>s</sup>	I <sup>s</sup> pA <sup>s</sup>	A <sup>s</sup> p
Formula	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S·2H <sub>2</sub> O	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>9</sub> O <sub>9</sub> PS <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> PS·2H <sub>2</sub> O
F.W.	318.36	607.56	395.29
Crystal system	orthorhombic	triclinic	monoclinic
Space group	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	P1	P2 <sub>1</sub>
a (Å)	6.831(1)	14.324(5)	11.239(1)
b (Å)	10.030(1)	11.130(3)	11.564(1)
c (Å)	18.811(2)	5.794(1)	13.058(2)
α (°)	90.0	97.40(3)	90.0
β (°)	90.0	87.42(3)	110.25(1)
γ (°)	90.0	120.05(1)	90.0
z	4	1	4
Dm (Mgm <sup>-3</sup> )	1.640(3)	1.630(1)	1.581(3)
DX (Mgm <sup>-3</sup> )	1.641	1.536	1.585
μ (cm <sup>-1</sup> )	25.4 (Cu-Kα)	32.6 (Cu-Kα)	31.2 (Cu-Kα)
sinθ/λ (Å <sup>-1</sup> )	0.583	0.589	0.599
R-value	0.066	0.066	0.059

	A <sup>s</sup> pA <sup>s</sup>
Formula	2(C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>10</sub> O <sub>8</sub> PS <sub>2</sub> <sup>+</sup> ·Cl <sup>-</sup> )·5H <sub>2</sub> O
F.W.	1303.85
Crystal system	triclinic
Space group	P1
a (Å)	11.161(4)
b (Å)	11.824(4)
c (Å)	12.136(3)
α (°)	89.20(3)
β (°)	97.92(3)
γ (°)	116.75(2)
z	1
Dm (Mgm <sup>-3</sup> )	1.655(4)
DX (Mgm <sup>-3</sup> )	1.656
μ (cm <sup>-1</sup> )	4.4 (Mo-Kα)
sinθ/λ (Å <sup>-1</sup> )	0.595
R-value	0.078

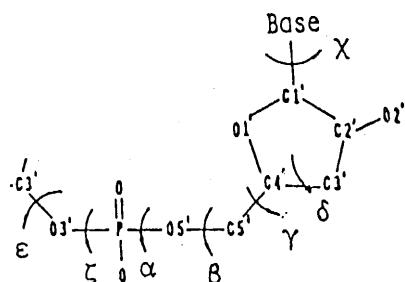


図1

$A^s p$  および  $A^s p A^s$  は非対称単位中に独立な 2 分子が含まれている。反射強度データは理学電機製自動四軸型 X 線回析計で測定した。構造解析は直接法で行ない、構造の精密化は最小自乗法で行なった。最終の信頼度因子  $R$  は表 1 に示すようにいずれの化合物についても 0.1 以下であった。なお、核酸骨格を規定するねじれ角は図 1 に示す略号で表すことにする。

## (2) 分子構造

### a) $I^s$

X 線結晶構造解析により得られた  $I^s$  の分子構造を図 2 に示す。グリコシド結合まわりのねじれ角  $\chi$  は  $115.2^\circ$  である。糖のパッカリングは  $C(4')\text{-endo}$ ,  $C(4')\text{-C}(5')$  結合まわりのねじれ角 ( $\gamma$ ) は gauche-trans (g, t) である。

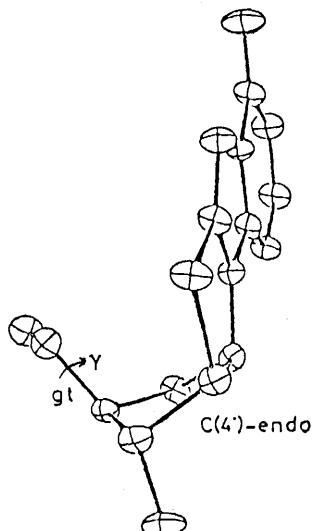


図 2.

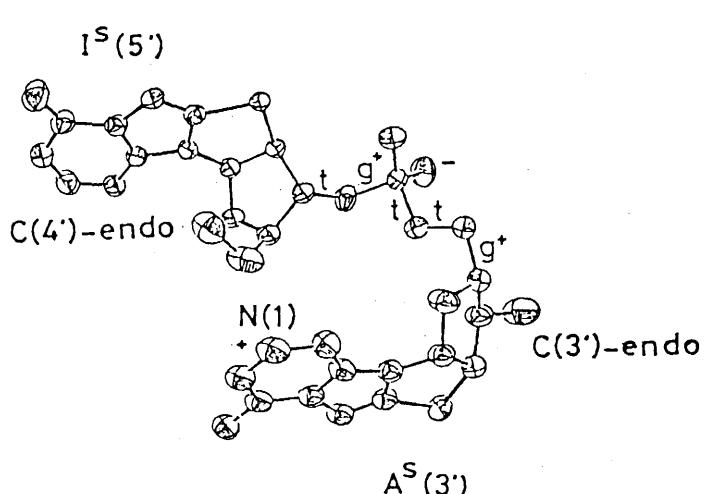


図 3.

### b) $I^s p A^s$

アデニン塩基の  $N(1)$  はリン酸基の水素がプロトネーションし分子全体として双極イオン型になっている。分子構造を図 3 に示す。糖のパッカリングは 5' 末端側の  $I^s$  では  $C(4')\text{-endo}$ , 3' 末端側の  $A^s$  では  $C(3')\text{-endo}$  となっている。リン酸結合まわりのねじれ角 ( $\xi$ ,  $\alpha$ ) は ( $g^+$ ,  $t$ ) である。分子内ではヒポキサンチン塩基とアデニン塩基とのスタッキングは見られなかったが、分子間でイミダゾール環および S-シクロ環同士の間には強いスタッキングがある。

### c) $A^s p$

アデニン塩基の  $N(1)$  はリン酸から解離した水素でプロトネーションしている。分子構造を図 4 に示す。結晶学的に独立な 2 つの分子 ((1) と (2)) の構造で大きく異なるのは  $C(3')\text{-O}(3')$  結合まわりのねじれ角 ( $\varepsilon$ ) で、分子(1)は *trans* ( $t$ ) であるのに対して分子(2)では *gauche* ( $g$ ) となっている。糖のパッカリングは両分子とも  $C(4')\text{-endo}$  であり、 $C(4')\text{-C}(5')$  結合まわりのねじれ角 ( $\gamma$ ) はいずれも ( $g$ ,  $t$ ) である。

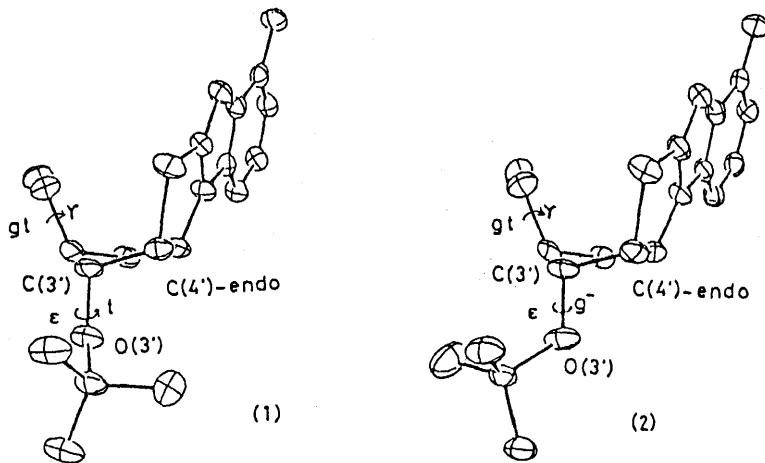


図4.

d)  $A^s pA^s$

表1に示すように塩酸塩の形で結晶化しており、そのため  $I^s pA^s$  の場合と異なり 3'末端, 5'末端のいずれのアデニン塩基の N(1) がプロトネーションしている。分子構造を図5に示す。結晶学的に独立な2つの分子((1)と(2))はほぼ同じコンホーメーションをとっている。すなわち、糖のパッカリングは分子(1), 分子(2)とともに、5'末端側では C(4')-endo, 3'末端側では C(3')-exo となっている。リン酸結合まわりのねじれ角 ( $\zeta$ ,  $\alpha$ ) は ( $g^-$ ,  $t$ ) である。分子内でのアデニン環同士のスタッキングは見られない。しかし分子間にはイミダゾール環と S-シクロ環の間に  $I^s pA^s$  の場合とよく似ているスタッキングがみられる。

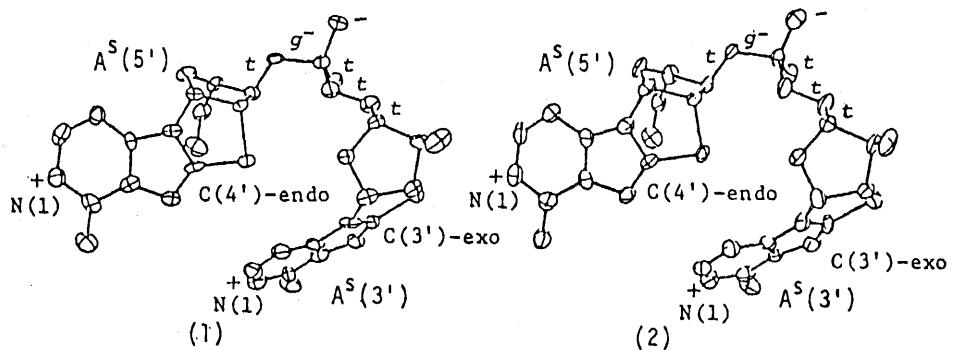


図5.

(3) 分子構造上の特徴

X線結晶構造解析を行なった4つの化合物のねじれ角と疑回転位相角  $P^8$  の値を表2に示す。グリコシド結合まわりのコンホーメーションは high-anti 領域 ( $90^\circ \sim 130^\circ$ ) に固定されているが、8,2'-S-cyclo-5'-AMP<sup>9</sup> も含めてそれぞれの  $\chi$  には最大約  $31^\circ$  の差がある。一方、糖のパッカリングは、

表2.

	I <sup>s</sup>	I <sup>s</sup> pA <sup>s</sup>		A <sup>s</sup> p		A <sup>s</sup> pA <sup>s</sup>			
		I <sup>s</sup> <sub>p</sub>	pA <sup>s</sup>	A <sup>s</sup> <sub>p(1)</sub>	A <sup>s</sup> <sub>p(2)</sub>	A <sup>s</sup> <sub>p(1)</sub>	pA <sup>s</sup> <sub>(1)</sub>	A <sup>s</sup> <sub>p(2)</sub>	pA <sup>s</sup> <sub>(2)</sub>
X	115.2	126.1	127.1	110.9	109.7	117.2	96.3	117.0	101.1
$\alpha$	-	-	181.1	-	-	-	171.9	-	173.8
$\beta$	-	-	185.7	-	-	-	165.6	-	163.4
Y	177.3	69.2	61.3	175.6	172.3	57.1	177.4	57.1	180.7
$\delta$	155.5	133.0	80.6	155.5	156.9	139.6	150.3	141.0	147.0
$\epsilon$	-	211.9	-	191.9	255.4	209.0	-	209.8	-
$\zeta$	-	90.7	-	-	-	301.1	-	303.9	-
p	227.8	248.2	32.7	220.6	218.8	247.7	202.6	249.2	187.6

E.S.D. (I<sup>s</sup>: 0.4-0.5, I<sup>s</sup>pA<sup>s</sup>: 0.7-1.1, A<sup>s</sup><sub>p</sub>: 0.7-0.9, A<sup>s</sup>pA<sup>s</sup>: 1.4-1.9)

$\rho_{O5}^a, \beta_{C5}, Y_{C4}, \delta_{C3}, \varepsilon_{O2}, \zeta_p$

C(2')-endo型に近いC(4')-endo型をとることがほとんどである。このC(4')-endo型は糖の2'位とピリミジン塩基の2位あるいは6位を酸素原子またはイオウ原子で結合した2'-シクロピリミジンヌクレオシドでも最もよくみられることが明らかになっている。<sup>10)</sup> このことは、糖の2'位と塩基との間に、イオウ原子あるいは酸素原子を介して5員環が形成された2'-シクロヌクレオシドでは、糖のパッカリングがC(4')-endoをとることが一般的であることをしめしている。しかし、I<sup>s</sup>pA<sup>s</sup>の5'末端側のA<sup>s</sup>ではC(3')-endo型となっている。なおこのC(3')-endo型のコンホメーションは、8,2'-S-シクロアデノシン関連物質のNMR研究で溶液中ではかなり存在していることが推察されている。<sup>3)</sup> 結晶においてもC(3')-endoが見出されたことは興味深い。Xがhigh-anti領域にあるシクロヌクレオシドでのX値と糖のパッカリングとを比較検討した結果、図6に示すようにXと糖のC(1')-C(2')結合まわりのねじれ角に相関があることが明らかになった。

糖リン酸骨格の特徴としてねじれ角 $\alpha$ ,  $\beta$ はいずれもtransであり、ねじれ角 $\epsilon$ もtrans ( $\epsilon = 210^\circ$ )に近い値をとることが明らかになった。

I<sup>s</sup>pA<sup>s</sup>あるいはA<sup>s</sup>pA<sup>s</sup>の得られた分子構造は溶液中での研究およびエネルギー計算で推察されている左巻きらせん構造をとっているなかった。しかし、I<sup>s</sup>pA<sup>s</sup>の分子構造はエネルギー計算でみられた安定な構造の1つに近い。本研究において、左巻らせん構造が得られなかった理由として、I<sup>s</sup>pA<sup>s</sup>, A<sup>s</sup>pA<sup>s</sup>のいずれも、得られた結晶はリン酸部分がfree acidの状態で晶出されたものであること、およびリン酸基から解離した水素がアデニン塩基のN(1)にプロトネーションしていることが考えられる。そのため、結晶化において、pH, 塩の種類を変えることにより、リン酸基が解離していない結晶を得ることに努めているがいまのところX線結晶解析ができる結晶は得られていない。

## (II) Synコンホメーションをとる8-メチルグアノシンおよびその誘導体のX線結晶解析

### (1) X線構造解析法

X線結晶構造解析に用いた化合物は次の通りである。

- 8-methylguanosine (m<sup>8</sup>G)
- 8-methylguanylyl-(2'-5')-cytidine (m<sup>8</sup>G2'p5'C)

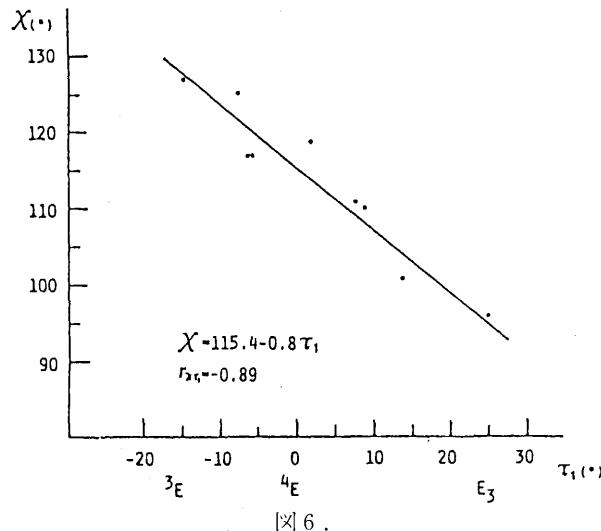


図 6.

$m^8G$ は川添<sup>11)</sup>らの方法で合成し,  $m^8G2'p5'C$ はホスホジエステル法<sup>12)</sup>で合成した。結晶学的データを表3に示す。反射強度データは理学電機製自動四軸型X線回折計で測定し, 構造解析は直接法で行ない, 得られた構造は最小自乗法で精密化した。

表3.

	$m^8G$	$m^8G2'p5'C$
Formula	$C_{11}H_{15}N_5O_5 \cdot 3H_2O$	$C_{20}H_{27}N_8O_{12} \cdot 2H_2O$
F.W.	351.32	638.48
Crystal system	orthorhombic	orthorhombic
Space group	$C222_1$	$P2_12_12_1$
$a$ (Å)	8.464 (1)	8.702 (1)
$b$ (Å)	30.848 (4)	16.240 (2)
$c$ (Å)	12.233 (1)	18.873 (3)
$z$	8	4
$D_m (Mg m^{-3})$	1.459 (3)	1.588 (5)
$D_m (Mg m^{-3})$	1.462	1.591
$\mu (cm^{-1})$	10.3 (Cu-K $\alpha$ )	16.7 (Cu-K $\alpha$ )
$\sin\theta/\lambda (\text{\AA}^{-1})$	0.583	0.583
R-value	0.053	0.049

## (2) 分子構造

### a) $m^8G$

X線結晶構造解析により得られた分子構造を図7に示す。グリコシド結合まわりのねじれ角 $\chi$ は233.2°であり, synコンホメーションをとっている。糖のパッカリングはC(2')-endoである。C(4')-C(5')結合まわりのコンホメーションは(g,g)であり, O(5')はグアニン塩基のN(3)と分子内水素結合をしている。

### b) $m^8G2'p5'C$

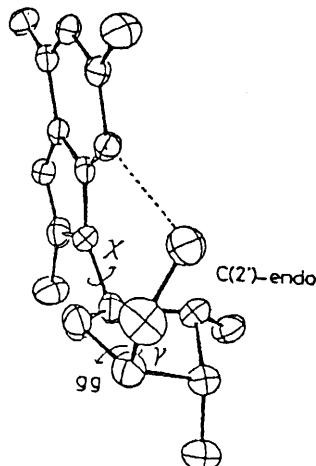


図7.

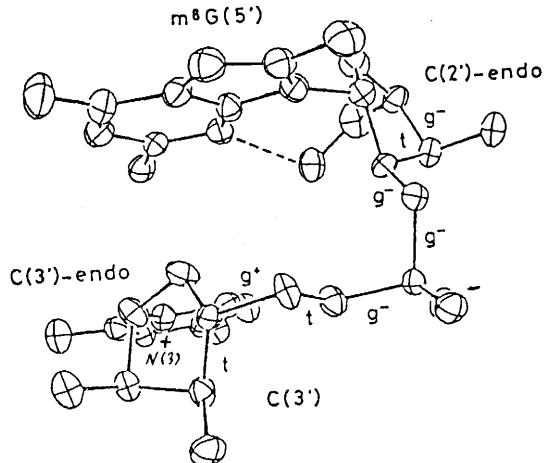


図8.

シトシン塩基のN(3)はリン酸基から解離した水素でプロトネーションしている。分子構造を図8に示す。糖のパッカリングは5'末端側の $m^8G$ では $C(2')-endo$ であり、3'末端側のC(シチジン)では $C(3')-endo$ である。 $C(4')-C(5')$ 結合まわりのコンホメーションはグアノシン、シトシンいづれも $(g, g)$ である。リン酸結合まわりのコンホメーションは $(\xi, \alpha) = (g^-, g^-)$ となっている。分子内では塩基間のスタッキングはみられなかったが、分子間では、グアノシン塩基とシトシン塩基の間にスタッキングがある。

### (3) 分子構造上の特徴

X線結晶構造解析した2つの化合物のねじれ角と疑回転位相角Pを表4に示す。グリコシド結合まわりのコンホメーションは $m^8G$ および $m^8G2'p5'C$ の8-メチルグアノシン部位ではいづれも予想通り $syn$  ( $\chi=233.2^\circ$ および $227.1^\circ$ ) であるが、シチジン部位では $anti$  ( $\chi=18.2^\circ$ ) となっている。糖のパ

表4

	$m^8G2'p5'C$		
	$m^8G$	$m^8Gp$	$pC$
$\chi$	233.2	227.1	18.2
$\alpha$			288.7
$\beta$			183.6
$\gamma$	49.4	52.0	54.8
$\delta$	263.9	265.0	196.1
$\delta'$		203.6	284.8
$\epsilon$		269.2	
$\zeta$		299.4	
$P$	159.5	161.4	17.6

E.S.D. ( $m^8G: 0.4-0.5$ ,  $m^8G2'p5'C: 0.4-0.9$ )

$p^a_{O5}, \beta_{C5}, \gamma_{C4}$ ,

$\delta_{C3}, \delta_{C2}, \epsilon_{O2}, \zeta_p$

パッカリングは8-メチルグアノシン部位ではいづれも糖のパッカリングは $C(2')-endo$ となっている。 $C(4')-C(5')$ まわりのコンホメーションはいづれも $(g, g)$ であり、O(5')がグアニン塩基のN(3)と分子内水素結合している。このような構造は8-Br-アデノシン<sup>13)</sup>のようにプリン塩基の8位へbulkyな置換基を導入したスクレオシドによくみられる。しかしプリン塩基の8位へbulkyな置換基を導入して、グリコシド結合回りのねじれ角 $\chi$ が $280^\circ$ 近くをとると糖は $C(3')-endo$ になることが明らかになった。

### (III) ねじれ角 $\chi$ がhigh-antiあるいはsynコンホメーション

をとるときのポリスクレオチドの分子構造

ポリスクレオチドの分子構造を規定する上で、リン酸結合まわりのコンホメーションすなわち $(\xi, \alpha)$ が重要であると

いわれている。<sup>14)</sup>  $I^s pA^s$  のリン酸結合まわりのねじれ角  $(\xi, \alpha)$  は  $(g^+, t)$  であるが,  $A^s pA^s$  では  $(g^-, t)$  である。そのため,  $I^s pA^s$  は図 3 のように folded 型構造をとり,  $A^s pA^s$  の構造は図 5 のように bend 構造となり通常の  $(\xi, \alpha) = (g^-, g^-)$  はとり得ない。このように通常のらせん構造をとり得ない  $(\xi, \alpha)$  の値をもつコンホーメーションが核酸の高次構造を保持する際には重要になってくる。すなわち  $A^s pA^s$  でみられた  $(\xi, \alpha) = (g^-, t)$  のコンホーメーションは事実 tRNA<sup>Phe 15</sup> の D-Loop 部分にある  $m^2 G10$  と  $G18$ , anti codon Loop の  $Gm34$  および TΨC Loop の  $C56$  にみられる。さらに特殊な左巻きらせん構造をとる  $Z_{II}$ -DNA は  $CpG$  では  $(\xi, \alpha) = (g^+, g^+)$ ,  $GpC$  では  $(\xi, \alpha) = (g^+, t)$  の組合せからできており,<sup>16)</sup>  $GpC$  フラグメントのリン酸結合回りのねじれ角  $(\xi, \alpha)$  は  $I^s pA^s$  の  $(g^+, t)$  と同じである。

$I^s pA^s$ ,  $A^s pA^s$  のいづれも得られた分子構造はらせん構造をとっていなかったが, それらの得られた糖リン酸骨格のねじれ角を少し変える ( $\alpha = 260^\circ$ ,  $\beta = 142^\circ$ ,  $\gamma = 79^\circ$ ,  $\delta = 81^\circ$ ,  $\epsilon = 211^\circ$ ,  $\zeta = 268^\circ$ ) ことにより, らせん 1 回転当たり 10 残基, らせん半径  $8.1\text{ \AA}$ , らせん 1 残基当たりのピッチ角  $-36.1^\circ$  の左巻きらせん構造をとりうることが明らかとなった。

$m^8 G2' p5' C$  の分子構造はすでに X 線解析がなされた  $A2' p5' U$ <sup>17)</sup> と同様に 塩基面はほぼ平行であり  $O(2')$ -P 結合方向は 塩基面にほぼ垂直になっている。このようなコンホーメーションは  $2', 5'$  リン酸結合した核酸の特徴と考えられるが, 果して, このコンホーメーションでらせん構造がとれるかどうか検討した結果, 通常のらせん構造はとれないことが明らかとなった。

## 結論

- 1) high-anti コンホーメーションをとる 4 種類の S-シクロヌクレオシドおよび S-シクロヌクレオチドの X 線結晶構造解析を行ない分子構造を明らかにした。
- 2) high-anti コンホーメーションをとる S-シクロヌクレオシドおよび S-シクロヌクレオチドの構造の特徴を明らかにし, ことに, グリコシド結合回りのねじれ角と糖のパッカリングには相関があることを明らかにした。
- 3) syn コンホーメーションをとりうる 2 種類のヌクレオシドおよびヌクレオチドを合成し, X 線結晶構造解析を行ない分子構造を明らかにした。
- 4) syn コンホーメーションをとるヌクレオシドおよびヌクレオチドの構造の特徴を明らかにした。
- 5) high-anti あるいは syn コンホーメーションをもつ場合の可能なポリヌクレオチドの分子構造について考察を加えた。

## References

- 1) S. Uesugi, M. Yasumoto, M. Ikehara, K. N. Fang and P. O. P. T'so, J. Am. Chem. Soc., **94**, 5480 (1972)
- 2) S. Fujii and K. Tomita, Nucleic Acids Res., **3**, 1973 (1976)
- 3) M. M. Dhingra, R. H. Sarma, S. Uesugi and M. Ikehara, J. Am. Chem. Soc., **100**, 4669 (1978)

- 4) A. H.-J. Wang, G. T. Quigley, F. J. Kolpak, J. L. Crawford, J. H. van Boom, G. van der Marel and A. Rich, *Nature*, **282**, 680 (1979)
- 5) H. R. Drew, T. Takano, S. Tanaka, K. Itakura and R. E. Dickerson, *Nature*, **286**, 567 (1980)
- 6) J. L. Crawford, F. J. Kolpak, A. H.-J. Wang, G. T. Quigley, J. H. van Boom, G. van der Marel and A. Rich, *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.*, **77**, 4106 (1980)
- 7) M. Ikebara, S. Uesugi and T. Shida, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 189 (1980)
- 8) C. Altona and M. Sundaralingam, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 8205 (1972)
- 9) K. Tanaka, S. Fujii, T. Fujiwara and K. Tomita, *Acta Cryst.*, **B35**, 929 (1979)
- 10) 山県 ゆり子：博士論文 (1980)
- 11) M. Maeda, K. Nushand and Y. Kawazoe, *Tetrahedron*, **30**, 2677 (1974)
- 12) 池原森男：核酸，朝倉書店 (1979)
- 13) S. S. Tavele, H. M. Sobell, *J. Mol. Biol.*, **48**, 109 (1970)
- 14) N. Yathindra, M. Sundaralingam, *Nucleic Acids Res.*, **3**, 729 (1976)
- 15) A. Jack, L. Ladner and A. Klug, *J. Mol. Biol.*, **108**, 619 (1976)
- 16) A. H.-J. Wang, G. J. Quigley, F. J. Kolpak, G. van der Marel, J. H. van Boom and A. Rich, *Science*, **211**, 171 (1981)
- 17) E. Shefter, M. Barlow, R. A. Sparks and K. W. Trueblood, *Acta Cryst.*, **B25**, 895 (1969)

### 論文の審査結果の要旨

核酸の立体構造を規定する要因の1つには、塩基部と糖部とを結びつけるグリコシド結合まわりのねじれ角があり、このねじれ角はanti, high-antiおよびsyn領域に分類され、このねじれ角の変化が核酸の生物活性発現にも大きな影響をもつと考えられる。

浜田君は化学的にプリン塩基の8位と糖部の2'位とをイオウ原子を介して結合した数種のヌクレオチドおよびジヌクレオチドを合成し、そのX線結晶構造解析を行い、グリコシド結合まわりのねじれ角がhigh-anti領域に固定されたヌクレオチドの分子構造について多くの新しい知見を得た。また同君はグリコシド結合まわりのねじれ角がsyn領域にある数種のヌクレオチド、ヌクレオチドのX線結晶構造解析を行い分子構造上の多くの特徴を明らかにした。これらの業績は核酸の構造化学や分子生物学に寄与するところ大で、薬学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。