



Title	オリゴヌクレオチドアナログの合成とその構造解析
Author(s)	李, 福律
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35140
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

【9】

氏名・(本籍)	李 福 律
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 7 2 5 0 号
学位授与の日付	昭 和 61 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アナログの合成とその構造解析
論文審査委員	(主査) 教 授 池原 森男 (副査) 教 授 北川 勲 教 授 富田 研一 教 授 田村 恭光

論 文 内 容 の 要 旨

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オリゴマーを合成し、それらが天然の核酸とは逆の左巻きらせん構造をとることを見いだした。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 6,2'-O-cyclocytidine [C^o]と 8,2'-O-cycloguanosine [G^o]を含む自己相補な配列をもつオリゴシクロヌクレオチド C^oG^oC^oG^o, G^oC^oG^oC^o, C^oG^oC^oG^oC^oG^oを合成した。モノマー単位のグリコシド結合まわりのコンホメーションがオリゴヌクレオチド2重鎖複合体のコンホメーションに及ぼす影響を明らかにするため、UV, CD, ¹H-NMR スペクトルより調べた結果、これらのオリゴマーは溶液中で非常に安定な左巻き2重らせん構造をとることがわかった。

又、天然の核酸でも、ある特定の条件下でグリコシド結合まわりが high-anti の左巻き2重鎖複合体形成の可能性を調べるため、オリゴシクロヌクレオチドにはさまれた DNA 部分をもつ、ハイブリッドヘキサヌクレオチド C^oG^o d(CG) C^oG^o, G^oC^o d(GC) G^oC^o, C^oG^o d(TA) C^oG^oを合成し、それらのコンホメーションを UV, CD, ¹H-NMR の1次元 NOE (nuclear Overhauser effect), 及び2次元-COSY (correlation spectroscopy), 2次元-NOESY (nuclear Overhauser effect spectroscopy) スペクトルを測定し、それらの溶液中での構造を調べた結果、デオキシヌクレオチド部分が high-anti 型をとり、左巻き2重らせん構造に組込まれていることがわかった。

又、テトラシクロヌクレオチドにはさまれたテトラデオキシヌクレオチドを含み、かつその配列が制限酵素 Alu I 及び抗癌剤である Bleomycin の認識部分となり、らせんの一回転分の長さをもつハイブリッドデカヌクレオチド C^oG^oC^oG^o d(AGCT) C^oG^oC^oG^o とそれに対応するデオキシデカヌ

クレオチド d(CGCGAGCTCGCG) を合成し、それらの溶液中でのコンホメーションを調べると、ハイブリッドデカマーのデオキシテトラヌクレオチド部分も high-anti 型をとり、安定な左巻 2 重らせん構造をとることを明らかにした。この結果より天然に存在する DNA でも、ある特定の条件下で high-anti 型の左巻 2 重らせん構造をとる可能性があることを示すことができた。

池原らにより 2'-フルオロ-2'-デオキシアデノシン (dAfl) は C 3'-endo puckering コンホメーションを非常にとりやすいことがわかっている。そこで、この dAfl 残基のデオキシオリゴマーのコンホメーションに対する影響を調べるため、dAfl 残基とデオキシヌクレオチド残基を含むダイマー-d(AflA), d(AAfl) 及びトリマー-d(AAflA), d(GAflA), d(AAA) を合成した。それらの溶液中でのコンホメーションを UV, CD, ^1H -NMR スペクトルより調べた結果、dAfl 残基がデオキシオリゴマー chain の中にあっても、デオキシヌクレオチドのような C 2'-endo 優勢なコンホメーションをとらないで、デオキシオリゴマー全体の stacking 構造に大きな変化を与えることがわかった。

論文の審査結果の要旨

同君はシクロヌクレオチド G° 及び C° を含む種々のオリゴヌクレオチド $\text{C}^\circ \text{G}^\circ \text{C}^\circ \text{G}^\circ$, $\text{G}^\circ \text{C}^\circ \text{G}^\circ \text{C}^\circ$, $\text{C}^\circ \text{G}^\circ \text{C}^\circ \text{G}^\circ \text{C}^\circ \text{G}^\circ$, $\text{C}^\circ \text{G}^\circ \text{d}(\text{CG}) \text{C}^\circ \text{G}^\circ$, $\text{G}^\circ \text{C}^\circ \text{d}(\text{GC}) \text{G}^\circ \text{C}^\circ$, $\text{C}^\circ \text{G}^\circ \text{d}(\text{TA}) \text{C}^\circ \text{G}^\circ$ 及び $\text{C}^\circ \text{G}^\circ \text{C}^\circ \text{G}^\circ \text{d}(\text{AGCT}) \text{C}^\circ \text{G}^\circ \text{C}^\circ \text{G}^\circ$ を合成しその自己相補性による二重鎖構造の解析した、解析には UV, CD 及び NMR による測定及び一部 X 線回析による三次元構造の決定を行った。

この結果 C° , G° 等の high-anti 型ヌクレオチドの二重鎖複合体に於ては左巻のラセン構造を形成し、その一部にある天然ヌクレオチドも同様に左巻二重ラセン構造を取ることが判明した。又 2'-デオキシ-2'-フルオロアデノシンを含むオリゴマー 4 種について 3'-endo 構造が保たれて居り、熱安定性に寄与していることを見出した。

これらの知見は博士号請求に充分値いするものと認める。