The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	オリゴヌクレオチドアナロー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（りー） 福（ぷく） 律（るーる）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 7250 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ー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 冨田 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 $C^{o}G^{o}C^{o}G^{o}$, $G^{o}C^{o}G^{o}C^{o}$, $C^{o}G^{o}C^{o}G^{o}C^{o}G^{o}$ 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，^{1}H－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 $C^{o}G^{o}$ d(CG) $C^{o}G^{o}$, $G^{o}C^{o}$ d(GC) $G^{o}C^{o}$, $C^{o}G^{o}$ d(TA) $C^{o}G^{o}$を合成し，それらのコンホメーションをUV，CD，^{1}H－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ドデカヌクレオチド $C^{o}G^{o}C^{o}G^{o}$ d(AGCT) $C^{o}G^{o}C^{o}G^{o}$ とそれに対応するデオキシドテカヌ

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，ハイブリッドドテ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－auti 型の左巻き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，^{1}H－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，デオキシヌクレオシドような 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シド G^{o} 及び C^{o} を含む種々のオリゴヌクレオチド $C^{o}G^{o}C^{o}G^{o}$, $G^{o}C^{o}G^{o}C^{o}$, $C^{o}G^{o}C^{o}G^{o}C^{o}G^{o}$, $C^{o}G^{o}$ d(CG) $C^{o}G^{o}$, $G^{o}C^{o}$ d(GC) $G^{o}C^{o}$, $C^{o}G^{o}$ d(TA) $C^{o}G^{o}$ 及び $C^{o}G^{o}C^{o}G^{o}$ d(AGCT) $C^{o}G^{o}C^{o}G^{o}$ 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^{o}, G^{o} 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。