

Title	ミスマッチ塩基を含むDNAの構造に関する研究
Author(s)	小田, 康司
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36403
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【2】

氏名・(本籍)	お	だ	やす	し
	小	田	康	司
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	8632	号	
学位授与の日付	平成	元年	3月	24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	ミスマッチ塩基を含むDNAの構造に関する研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	富田	研一	
	(副査)			
	教授	岩田	宙造	教授 北川 勲 教授 柘井雅一郎

論文内容の要旨

デオキシリボ核酸 (DNA) は、グアニン(G)とシトシン(C), アデニン(A)とチミン(T) の相補的な塩基間で塩基対を形成し、二重らせん状態で存在する。この、G : C, A : Tの相補性が乱された状態をミスマッチと呼ぶ。

本論文は、核磁気共鳴 (NMR) の手法を用い、ミスマッチした塩基を配列中に持つ、化学合成デオキシオリゴヌクレオチドの溶液構造について研究した結果をまとめたものである。

第一章、第二章では、修飾ヌクレオチドの1つ、デオキシイノシンのミスマッチ塩基対について調べている。d (GGIXCC) (X=A, C) 及び、d (CGCIAATTXGCG) (X=A, T, G, C) の H₂O, D₂O 溶液のNMRスペクトルから、デオキシイノシンは、DNA二重らせん中において、すべての正常塩基 (A, T, G, C) と、塩基対を形成できることを明らかにした。さらに、A, T, Gとのミスマッチ塩基対構造も明らかにした。また、これらのミスマッチ塩基対は、DNAの局所構造、全体構造に対し、大きな高次構造変化を与えることなく存在していることがわかった。

また、I : Aミスマッチ塩基対は、DNA二重らせん中において、I (anti) : A (anti) 型と、I (anti) : A (syn) 型の2つの安定な塩基対構造をとりうることを示した。それぞれの塩基対構造の安定化には、隣接した塩基配列が大きく影響を及ぼしていることを明らかにした。さらに、d (CGCIAATTAGCG) においては、1つのミスマッチ部位に、2つの塩基対構造が平衡状態で存在し、ダイナミックな構造転移を起こしていることを見つけた。

以上の結果から、修飾塩基を持つハイブリダイゼーションプローブの設計に関する、1つの指針を与えることができた。また、DNAの結晶構造と溶液構造に関する問題、tRNAのコドン認識、遺伝子の突

然変異に関する考察を行った。

第三章では、ミスマッチ一本鎖ループを持つ、ヘアピンループ構造について調べている。

ループ部に、5つのミスマッチ不對塩基を持つDNAオリゴマー、 $d[GGCG(X)_nCGCC]$ ($X=T, A$)は、4塩基対のステム二重鎖と、5ヌクレオチド残基の一本鎖ループから成る、ヘアピンループ構造を形成していることがわかった。この時、ステム二重鎖は、B型の右巻き二重らせん構造をとっていた。一本鎖ループ部は、ランダムな構造ではなく、ステム二重鎖と同様、規則的にスタッキングしていることがわかった。また、ループ部のターンの位置も決定され、5ヌクレオチド残基から成るDNAループは、ターンの位置に規則性 ($5'XXX\text{-turn-}XXX'$)があることが見いだされた。

ループ部に、1つのミスマッチ不對塩基を持つDNAオリゴマー $d(GGCG-T-CGCC)$ は、溶液中で、ヘアピン構造と $T:T$ ミスマッチ塩基対を持つ二重鎖との平衡状態で存在することがわかった。この時、ヘアピン構造は、ループ部が1ヌクレオチド残基から成るヘアピン構造ではなく、ループに隣り合う $G:C$ 塩基対が開裂した、 $-G-T-C-$ の3ヌクレオチドループから成るヘアピン構造をとっていることがわかった。

論文の審査結果の要旨

WatsonおよびCrickの提唱した2重らせんDNA構造では、相補的な $G-C$ および $A-T$ 塩基対が形成されているが、生体内ではこの相補性が乱れたいわゆるミスマッチ塩基配列をとる場合も考えられ、その生物学的意味も多様と考えられる。

小田君はミスマッチ塩基を含む修飾オリゴヌクレオチドを用い、その構造をNMR法によって解析し、極めて重要な多くの知見を得た。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。