

| | |
|--------------|---|
| Title | STUDIES ON SYNTHESIS AND RECOGNITION BEHAVIOR OF NOVEL PEPTIDE RIBONUCLEIC ACIDS (PRNA) : TOWARD EXTERNAL CONTROL OF DNA/RNA RECOGNITION |
| Author(s) | 南元, 成敏 |
| Citation | 大阪大学, 1999, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/41457 |
| 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

| | |
|------------|--|
| 氏名 | 南元成敏 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士(工学) |
| 学位記番号 | 第14586号 |
| 学位授与年月日 | 平成11年3月25日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 工学研究科分子化学専攻 |
| 学位論文名 | STUDIES ON SYNTHESIS AND RECOGNITION BEHAVIOR OF NOVEL PEPTIDE RIBONUCLEIC ACIDS (PRNA) : TOWARD EXTERNAL CONTROL OF DNA/RNA RECOGNITION (新規ペプチドリボ核酸 (PRNA) の合成と核酸認識挙動の外部因子による制御に関する研究) |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 井上 佳久 |
| | (副査) 教授 村井 眞二 教授 真嶋 哲朗 教授 野村 正勝 教授 池田 功 教授 馬場 章夫 教授 黒澤 英夫 教授 松林 玄悦 教授 坂田 祥光 教授 田中 稔 |

論文内容の要旨

本論文は、ペプチドリボ核酸 (PRNA) という新規核酸認識分子を開発し、従来の核酸認識分子にはない外部因子による核酸認識制御についての新たな方法論をまとめたものであり、緒論、本論4章、結論から構成されている。

緒論では、本研究の背景、目的と意義、および研究内容の概略について述べている。

第1章では、5'-アミノ-5'-デオキシピリミジンリボヌクレオシドの合成、およびホウ酸類による塩基部の配向変化・制御について詳細に述べている。また、ホウ酸類による他のヌクレオシド誘導体のコンフォメーションへの影響を比較検討することにより、塩基部の配向制御に必要な構造因子について明らかにしている。

第2章では、ポリ-L-グルタミン酸の側鎖に5'-アミノ-5'-デオキシピリミジンリボヌクレオシドを有する新規ペプチドリボ核酸 (α -PRNA) の設計、およびその合成法の開発について述べている。また、ホウ酸類により α -PRNA の塩基部の配向が変化することを明らかにしている。さらに、この塩基部の配向変化は PRNA の分子構造特有のものであることを示している。

第3章では、L-グルタミン酸の α 位に5'-アミノ-5'-デオキシピリミジンリボヌクレオシドを有する新規ペプチドリボ核酸 (γ -PRNA) の合成法の開発、およびホウ酸類による塩基部の配向制御について検討した結果を述べている。 γ -PRNA においてもホウ酸類の添加により効果的に塩基部の配向制御が達成できることを明らかにしている。

第4章では、PRNA の核酸認識能およびその制御について検討した結果を述べている。 α -PRNA および γ -PRNA はともに核酸認識能を有し、相補的核酸と安定な錯体を形成することを明らかにしている。また、ホウ酸類による認識能の制御が可能であることを示している。

結論では、得られた主要な成果とその意義をまとめている。

論文審査の結果の要旨

本論文は、核酸認識分子の外部因子による認識能制御という、従来ほとんど検討されることのなかった分野に新たな方法論を提供するものである。本論文では、核酸認識過程における塩基部の配向に注目し、外部因子によりヌクレオシドの塩基部の配向を制御することで、認識能制御の機能を付与した新規核酸認識分子であるペプチドリボ核酸

(PRNA) の開発を行った結果を述べている。ホウ酸類によるヌクレオシドおよびその誘導体, ならびに PRNA の塩基部の配向変化, さらに PRNA の核酸認識能とその制御について詳細に検討されており, 得られた主な成果を要約すると次の通りである。

- (1) 外部因子としてホウ酸類を用いた, ヌクレオシド誘導体の塩基部の配向変化について詳細に検討している。5'-アミノ-5'-デオキシウリジンおよび5'-アミノ-5'-デオキシシチジンは, 2', 3'位でのホウ酸エステル形成にともなう2位カルボニル酸素と5'位アミノ水素間での水素結合形成により, 塩基部の配向がアンチ配向からシン配向優先へと変化することを見いだしている。さらにこの配向変化はホウ酸類の濃度により制御可能であることを示している。
- (2) ホウ酸類による塩基部のシン配向誘起に必要な構造因子を検討した結果をまとめている。ホウ酸エステル形成が可能なりボフラノース環, ならびに5'位アミノ基および5'位アミノ基と水素結合形成可能な2位カルボニル基を有するピリミジン塩基が必要であり, 両者の共同効果により効果的にシン配向を誘起できることを示し, 極めて特異性の高い配向制御であることを明らかにしている。
- (3) ポリ-L-グルタミン酸の側鎖に5'-アミノ-5'-デオキシピリミジンリボヌクレオシドを有する新規ペプチドリボ核酸 (α -PRNA) の設計, およびその合成法の開発について検討した結果をまとめている。ヌクレオシドを5'位でアミド結合によりポリ-L-グルタミン酸の側鎖に導入することで, 導入後もホウ酸類による塩基部の配向制御が可能な分子設計を行っている。実際の合成に際して, 5'-アミノ-5'-デオキシピリミジンリボヌクレオシドを効率的に導入できることを示している。
- (4) α -PRNA のホウ酸類による塩基部の配向変化について検討した結果をまとめている。 α -PRNA は5'-アミノ-5'-デオキシピリミジンリボヌクレオシドと同様に, ホウ酸類により塩基部の配向がアンチ配向からシン配向優先へと変化することを見だし, この配向変化は α -PRNA の分子構造特有のものであることを示している。
- (5) L-グルタミン酸の α 位に5'-アミノ-5'-デオキシピリミジンリボヌクレオシドを有する新規ペプチドリボ核酸 (γ -PRNA) の合成法の開発, およびホウ酸類による塩基部の配向制御について検討した結果をまとめている。 γ -PRNA の核酸塩基の配列を有することが可能であることを示している。また, γ -PRNA においてもホウ酸類の添加により効果的に塩基部の配向制御が達成できることを明らかにしている。
- (6) α -PRNA の核酸認識能およびその制御に関して検討した結果をまとめている。 α -PRNA は塩基間の繰り返し距離が天然核酸と大きく異なるにもかかわらず, 核酸認識能を有することを示している。また, ホウ酸類による塩基部の配向制御により認識能の制御が可能であることを明らかにしている。
- (7) γ -PRNA の核酸認識能およびその制御に関して検討した結果をまとめている。 γ -PRNA は相補的核酸との錯体を形成し, その安定性は天然核酸の二重鎖よりも高く, さらに γ -PRNA のアミノ末端と天然核酸の3'末端を同じ側に有する二重鎖をより安定に形成することを示している。また, ホウ酸類による塩基部の配向制御により認識能のオン-オフ制御が可能であることを明らかにしている。

以上のように, 本論文はペプチドリボ核酸 (PRNA) という新しいカテゴリーの分子を用いることにより, 従来の単なる核酸の認識から一歩進んで, これまで詳細に検討されることのなかった認識の外部因子による制御を行う新たな方法論を提案したものであり, いくつかの具体例でその有効性を実証している。この方法は一般性を有し, 核酸関連分野における他の系へも応用可能であり, 今後さらなる発展が期待できるものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。