

Title	Studies on DNA Conformational Transition Using Modified Nucleobases
Author(s)	木村, 巧
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46916
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	木村 巧
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 20274 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 24 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 DNA Conformational Transition Using Modified Nucleobases (修飾核酸塩基を用いた DNA の構造転移に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 真嶋 哲朗 (副査) 理学研究科教授 佐藤 尚弘 教授 明石 満 教授 茶谷 直人 教授 井上 佳久 教授 馬場 章夫 教授 神戸 宣明 教授 黒澤 英夫 教授 安蘇 芳雄 教授 三浦 雅博 教授 田中 稔

論文内容の要旨

本論文は、修飾核酸塩基によって DNA 構造を制御し、構造特異的反応および構造転移の光学的観測についてまとめたものであり、緒言、本編 3 章、総括から構成されている。

緒言では、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記述した。また、研究例が少ない DNA 局所構造についての生物学的重要性とこれまでの研究報告について述べた。

第一章では、デオキシグアノシンの 8 位を臭素化した 8-ブromoデオキシグアノシン (BrG) 修飾 DNA を合成し、生理条件下での左巻き Z 型 DNA の構造制御を行なった。また、BrG 導入 B 型および Z 型 DNA の一電子付着反応を検討した結果、DNA 構造に依存する反応性の違いが観測された。これは B 型に比べ、Z 型 DNA では臭素が DNA 鎖から突き出しているため水和電子との反応性が高くなったと考えられる。以上のように BrG 修飾 DNA によって電子付着反応の B-Z 構造依存性を明らかにした。これらの研究は、放射線ガン治療における DNA 構造依存性の解明へ結びつくものである。

第二章では、蛍光性核酸塩基 2-アミノプリン (Ap) を種々の DNA 構造中に導入し、DNA 構造転移を観測した。B 型 DNA と Z 型 DNA または四本鎖 DNA 間で Ap の蛍光強度は大きく変化した。これは DNA の構造転移により、Ap 励起一重項状態の電子移動消光が阻害され、および Ap の溶媒接触面積の増加が寄与しているためである。また抗ガン剤として近年注目されているポルフィリン誘導体 TMPyP4 と四本鎖 DNA との錯形成を蛍光検出することに成功した。これら DNA 構造プローブによって、局所構造へのさらなる理解が深まると期待される。

第三章では、溶媒環境によって著しく蛍光特性が変化するソルバトクロミズム分子 6-ジメチルアミノ-2-アシルナフタレン (6-dimethylamino-2-acylnaphthalene, dan) を DNA 中に導入し、DNA グループの微小環境を観測した。その結果、DNA グループに依存する dan の蛍光特性の変化が観測され、DNA グループ固有の水和環境の観測に成功した。このような DNA グループ微小環境の理解は、生命現象の理解や新薬開発に大いに貢献することが期待される。

総括では、得られた主要な成果とその意義をまとめ、本研究の将来性について記述した。

論文審査の結果の要旨

本論文は、修飾核酸塩基の導入によって DNA 構造を制御し、構造特異的反応および構造転移の光学的観測についてまとめたものであり、その主な成果を要約すると以下のとおりである。

(1)デオキシグアノシンの8位を臭素化した 8-ブロモデオキシグアノシン (BrG) 修飾 DNA を合成し、生理条件下での左巻き Z 型 DNA の構造制御を行なっている。さらに、BrG 導入 B 型および Z 型 DNA の一電子付着反応を検討した結果、DNA 構造に依存する反応性の違いを明らかにしている。これは B 型に比べ、Z 型 DNA では臭素が DNA 鎖から突き出しているため水和電子との反応性が高くなったと考えられる。以上のように、BrG 修飾 DNA によって電子付着反応の B-Z 構造依存性を明らかにしている。これらの研究は、放射線ガン治療における DNA 構造依存性の解明へ結びつくものである。

(2)蛍光性核酸塩基 2-アミノプリン (Ap) を種々の DNA 構造中に導入し、DNA 構造転移の観測を行なっている。B 型 DNA と Z 型 DNA または四本鎖 DNA 間で Ap の蛍光強度は大きく変化することを見出している。これは DNA の構造転移により、Ap 励起一重項状態の電子移動消光が阻害され、および Ap の溶媒接触面積の増加が寄与しているためと考えられる。また抗ガン剤として近年注目されているポルフィリン誘導体 TMPyP4 と四本鎖 DNA との錯形成を蛍光検出することに成功している。これら DNA 構造プローブによって、DNA 構造転移のさらなる理解および抗がん剤開発への応用が期待できる。

(3)溶媒環境によって著しく蛍光特性が変化するソルバトクロミズム分子 6-ジメチルアミノ-2-アシルナフタレン (6-dimethylamino-2-acylnaphthalene, dan) を DNA 中に導入し、DNA グループの微小環境を検討している。その結果、DNA グループに依存する dan の蛍光特性の変化が観測され、DNA グループ固有の水和環境の変化を見出している。このような DNA グループ微小環境の理解は、生命現象の理解および新薬開発に大いに貢献することが期待される。

以上のように、本論文は、これまで未知であった DNA 局所構造の詳細を明らかにしており、高く評価することができる。また、本研究で得られた知見は、DNA 局所構造の理解を深めるとともに、DNA 構造転移のプローブ開発に大きく貢献するものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。