

Title	DNA Photodamage Using Redox Coenzymes and Photoinduced Electron Transfer through $\pi$ - $\pi$ Interaction
Author(s)	田仲, 真紀子
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/48560">https://hdl.handle.net/11094/48560</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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	田 仲 真 紀 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	第 2 1 1 1 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 19 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科物質・生命工学専攻
学 位 論 文 名	DNA Photodamage Using Redox Coenzymes and Photoinduced Electron Transfer through $\pi$ - $\pi$ Interaction (酸化還元補酵素を用いた DNA 光損傷と $\pi$ - $\pi$ 相互作用による光誘起電子移動)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 福住 俊一  (副査) 教 授 宮田 幹二    教 授 菊地 和也    教 授 金谷 茂則 教 授 高井 義造    教 授 伊東 一良    教 授 渡部 平司 教 授 兼松 泰男

### 論 文 内 容 の 要 旨

生命の遺伝情報を保持する DNA の損傷は、様々な病気の原因となることが知られている。太陽光の UVA 領域 (320-400 nm) および可視領域の光は DNA に直接吸収されることはないが、近傍の発色団を励起することで DNA に損傷を与える。発色団励起によって発生する活性酸素種 (ROS) は、DNA に酸化的損傷を与えることがよく知られている。しかし、そのような活性酸素種の発生機構には、まだ未解明な点が数多く残されている。さらにこのような酸化損傷以外の、還元損傷やアルキルラジカルによる DNA 損傷についてもまだ報告例が少なく、機構はよくわかっていない。一方、DNA 二重らせんの内部は  $\pi$ -スタッキング構造をとっているため、電子移動を媒介するユニークな性質を持つことが知られている。DNA の外部ラジカルや外部分子との反応活性のみならず、このような DNA 中での電子移動特性について検討することは、DNA 内部での反応についての詳細な知見を得るために非常に重要である。

本博士論文では、生体内物質である補酵素を発色団とした DNA の活性酸素種による損傷、還元による損傷、およびアルキルラジカルによる損傷について系統的に解明し、さらに DNA 中の電子移動についても補酵素類縁体を用いて調べることで、DNA の関わる光誘起電子移動特性の全容を明らかにすることを目的とした。さらにその応用展開として、DNA と同様  $\pi$  スタックしたポルフィリンダイマーを用いて新しい光合成反応中心モデルを構築した。本博士論文は以下の 6 章から構成されている。

**第 1 章**では、補酵素 NADH (ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド) を酸素存在下で励起した場合に発生する活性酸素種を同定し、活性酸素種発生の機構が連鎖サイクルであることを示した。

**第 2 章**では、同じく補酵素 NADH を嫌気下で光励起した場合、分子間電子移動還元というこれまでに全く報告例のない機構で DNA 切断が引き起こされることを見いだした。

**第 3 章**では、補酵素 B<sub>12</sub> に光照射を行うことによって、コバルト-炭素結合のホモリティックな解裂から発生するアルキルラジカルによって DNA が切断されることを見だし、その機構を検討した。

また、**第 4 章**では、DNA 中に挿入された一連の補酵素 (NAD<sup>+</sup>) 類縁体をアクセプター、DNA に結合したルテニ

ウム錯体をドナーとして用い、DNA中の光誘起電子移動速度のドライビングフォース依存性について明らかにした。

第5章では、DNA中に挿入されたNAD<sup>+</sup>類縁体（アクリジニウムイオン）を光励起し、生じた両ラジカル種を検出することで、DNAとの直接の光誘起電子移動特性について検討した。

第6章では、DNAと同様にπスタックした分子であるポルフィリンダイマー間にもNAD<sup>+</sup>類縁体が挿入されることを見だし、生成したπ錯体のフォトダイナミクスを検討することで、超長寿命の電子移動状態を形成する新しい光合成モデルの構築にも成功した。

最後に本研究の結論をまとめた。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、生体内物質である補酵素を発色団としたDNAの光損傷について系統的に解明し、さらにDNAを含むπ-π相互作用中の光誘起電子移動反応についても補酵素類縁体を用いて調べた結果をまとめたものである。主な成果は次のように要約される。

- (1)補酵素 NADH を酸素存在下で励起した場合に発生する活性酸素種を同定し、活性酸素種発生の機構が連鎖サイクルであることを初めて明らかにしている。その結果、これまで知られていなかった NADH からの活性酸素発生による DNA 切断機構の詳細が解明されている。
- (2)NADH を嫌気下で光励起すると、NADH の二段階および一段階励起によってそれぞれ DNA が効率よく切断されることを見だしている。また、その切断は NADH の光励起によって DNA が分子間電子移動還元を受けたためであるという新たな DNA 切断機構を明らかにしている。
- (3)NADH と同様生体内で補酵素として働くビタミン B<sub>12</sub> に光照射を行うと、そのコバルト-炭素結合のホモリテックな解裂から発生するアルキルラジカルによって DNA が切断されることを初めて見だし、その機構の検討を行っている。
- (4)DNA 中に挿入された一連の補酵素 (NAD<sup>+</sup>) 類縁体をアクセプター、DNA に結合したルテニウム錯体をドナーとして用い、DNA 中の光誘起電子移動速度のドライビングフォース依存性について明らかにしている。
- (5)DNA 中に挿入された NAD<sup>+</sup> 類縁体を光励起し、生じた両ラジカル種を検出することで、DNA との直接の光誘起電子移動特性について検討している。
- (6)DNA と同様にπスタックした分子であるポルフィリンダイマー間にも NAD<sup>+</sup> 類縁体が挿入されたπ錯体のフォトダイナミクスを検討することで、超長寿命の電子移動状態を形成する新しい光合成モデルの構築に成功している。

以上のように、本論文は、補酵素の光励起による DNA 切断機構について検討し、これまで未解明であった種々の反応についてそのメカニズムを解明した。また、π-π相互作用の働く DNA 反応場中での特有の電子移動特性についても明らかにした。DNA 中の電子移動特性を他のπスタック分子に適用することで、超長寿命電子移動状態を得ることに成功した。本研究の成果は、今後の医療および新しいナノマテリアル開発への応用展開をはかる上で、基盤となる重要なものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。