OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Studies on A Novel Strategy for Reversible Control of DNA Recognition by Peptide Ribonucleic Acids (PRNAs)
Author(s)	佐藤, 博文
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/535
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	佐藤博文
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第 18664 号
学位授与年月日	平成16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 A Novel Strategy for Reversible Control of DNA Recognition by Peptide Ribonucleic Acids (PRNAs) （ペプチドリボ核酸（PRNA）によるDNAの可逆的認識制御の新規方法論に関する研究）
論文審査委員	（主査） 教授 井上 佳久 （副査） 教授 野村 正勝　教授 茶谷 直人　教授 明石 満 教授 馬場 章夫　教授 神戸 宣明　教授 黒澤 英夫 教授 松林 玄悦　教授 真嶋 哲朗　教授 安蘇 芳雄 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）という核酸認識分子において、従来の核酸認識分子にはない、外部因子による核酸認識の可逆的制御について新たな方法論をまとめたものであり、緒論、本論五章、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、四種の核酸塩基を有するペプチドリボ核酸（PRNA）単量体の合成、ならびに様々な塩基配列を有するPRNAオリゴマー合成への固相法の適用を検討し、固相合成法を用いた簡便かつ高収率なPRNAオリゴマー合成法開発について述べている。

第2章では、プリン-ピリミジン混合配列を有するPRNAの合成ならびにホウ砂を外部因子とした塩基部の配向変化・配向制御について詳細に述べている。

第3章では、D,L-イソグルタミン酸など異なる主鎖骨格を有するPRNAを合成し、主鎖骨格塩基部配向制御ならびにPRNAの高次構造におよぼす影響について明らかとしている。また、主鎖骨格の核酸認識に及ぼす影響についても検討し、右巻きの高次構造を有するD-アミノ酸骨格PRNAがより効率よく核酸を認識することを明らかとしている。

第4章では、プリン-ピリミジン混合配列を有するPRNAのDNAとの錯体形成・解離制御について検討し、いずれのPRNAにおいても相補的DNAと安定な錯体を形成するが、ホウ砂添加により効率よく錯体解離を誘起できることを明らかとしている。また、PRNAの塩基配列認識能についても検討し、錯体安定性はPRNA-DNA錯体の方がDNA-DNA錯体よりもミスマッチ塩基に対してより敏感であることを明らかとしている。

第5章では、PRNAの錯体形成解離の可逆的制御について検討し、ホウ砂存在下、pHを外部因子とする塩基部の可逆的配向制御により錯体の形成・解離を可逆的に制御できることを明らかとしている。

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、核酸認識の外部因子による可逆的認識能制御という、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配向を制御することで、認識能制御の機能を付与した核酸認識分子であるペプチドリボ核酸（PRNA）の可逆的認識制御機能と、その方法論について述べている。ホウ砂を外部因子としたPRNAの塩基部の可逆的配向制御、さらには、プリン-ピリミジン混合配列による核酸認識の制御、可逆的錯体形成解離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) PRNAの固相合成法を開発し、PRNAオリゴマーを短時間かつ高収率で合成可能であることを明らかとしている。従来、PRNAオリゴマーは液相法により合成されているが、液相法では各ステップに、単離・精製操作が必要であり、配列を有するオリゴマー合成に時間、経験、労力が必要である。PRNA固相合成法の開発によりこれらの欠点は克服され、配列を有するPRNAオリゴマーを短時間かつ高収率で合成可能であることを示している。

(2) プリン-ピリミジン混合配列PRNAにおいてホウ砂を外部因子とする塩基部配向制御について検討した結果をまとめている。プリン系ヌクレオシド誘導体のホウ砂を外部因子とした塩基部配向制御について検討し、プリン系ヌクレオシドを有するPRNAでもピリミジン系PRNAと混合配列とすることで、溶液中の配向を制御可能であることを明らかとしている。

(3) プリン-ピリミジン混合配列PRNAにおける核酸認識能制御について検討した結果をまとめている。プリン-ピリミジン混合配列PRNAにおいてDNAとアンチパラレル配向で安定な錯体を形成するとともに、ホウ砂を外部因子とするPRNA-DNA錯体の錯体形成解離が可能であることを明らかとしている。

(4) ペプチド主鎖骨格キラリティーのPRNA構造とDNA認識に与える影響について検討した結果をまとめている。D-イソグルタミン酸を主鎖骨格とするD-PRNAオリゴマーは水溶液中で右巻きの高次構造を有することを明らかとした。核酸認識についても検討し、D-PRNAはL-PRNAに比べ、より安定な錯体を形成することを明らかとしている。

(5) ホウ砂存在下pHを外部因子とするPRNAの錯体形成解離の可逆的制御について検討した結果をまとめている。自己相補的配列を有するPRNAにおいて、PRNA二分子が錯体を形成し、ホウ砂存在下、わずかpH 7.2からpH 6.0の生体内pHの範囲内で錯体の形成解離の可逆的制御を達成している。

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無かった外部因子による認識の可逆的制御を行う新たな方法論を提案したものであり、具体例を用いてその有効性を実証している。この方法論は一般性を有し、機能性核酸関連分野における他の系にも応用可能であり、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。