

Title	Studies on Synthesis of UV-Damaged DNA and Its Application to DNA Repair by Photolyase
Author(s)	山元, 淳平
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54259
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

論文審査の結果の要旨

太陽光中に含まれる紫外線によってDNA中の塩基に化学構造の変化が誘起され、紫外線損傷DNAが生成する。一方、生体中では遺伝情報を維持するための生体防御機構としてDNA修復機構が機能しており、損傷を除くことができる。本論文は、紫外線損傷の中でも変異原性の高い(6-4)光産物とその関連光産物の合成および構造解析と、(6-4)光産物を特異的に修復する(6-4)光回復酵素の研究について記述したものである。この(6-4)光回復酵素は広く知られている光回復酵素とアミノ酸配列における相同性が高く、また補酵素も共通のものを持つため、共通の反応機構により働くと考えられていた。しかし、(6-4)光産物の生成機序を考えると既知の反応機構だけではその修復は達成されず、(6-4)光回復酵素特有の触媒反応の寄与が指摘された。

申請者は、(6-4)光産物の異性体であるDewar型光産物を有するオリゴヌクレオチドの合成に成功し、これを用いた生化学実験から(6-4)光回復酵素は酵素活性中心において基質の3'側を認識することを示した。また、これまでに提案されている酸塩基触媒反応機構において反応への関与が示唆されていた基質の3'側に存在する窒素原子を同位体置換した(6-4)光産物、およびその隣接官能基であるカルボニル基の水素結合能を変換した基質アナログを調製し、(6-4)光回復酵素による酸塩基触媒反応において、窒素原子よりむしろカルボニル基が反応に関与していることを示した。これらの結果から、提唱されていた(6-4)光回復酵素による修復反応機構を改訂した。

本研究によるDewar型光産物の化学合成法の確立により、重要ではあるがこれまで研究例が少なかったこのタイプのDNA損傷に関する研究が大きく進展することが期待される。また、本研究は(6-4)光回復酵素の基質認識および触媒反応の機構解明において大きな貢献となるものである。よって、博士(理学)の学位論文として価値のあるものと認められる。

[9]

氏名	やまもと じゅんぺい 山 元 淳 平
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 23385 号
学位授与年月日	平成21年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 基礎工学研究科物質創成専攻
学位論文名	Studies on Synthesis of UV-Damaged DNA and Its Application to DNA Repair by Photolyase (紫外線損傷DNAの合成とそれを用いた光回復酵素によりDNA修復に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 岩井 成憲 (副査) 教授 真島 和志 教授 宮坂 博

論文内容の要旨

太陽光中に含まれる紫外線によってDNA中の塩基は化学構造の変化が誘起され、紫外線損傷DNAが生成する。その一方、生体中では遺伝情報を維持するための生体防御機構として、DNA修復機構が機能しており、損傷を除くことができる。多くのDNA修復機構は種々の蛋白質が協同的に機能して損傷を取り除くのに対し、光回復酵素は単一の酵素で損傷を認識し、活性中心に存在する補酵素を利用して光依存的に修復を行うユニークなDNA修復酵素である。本論文は、紫外線損傷DNAの中でも変異原性の高い(6-4)光産物及びその関連光産物の合成及びキャラクタリゼーションと、(6-4)光産物を特異的に修復する(6-4)光回復酵素の研究について記述したものである。この(6-4)光回復酵素は、広く知られている光回復酵素とアミノ酸配列における相同性が高く、また補酵素も共通のものを持つため、共通の反応機構を採用すると考えられていた。しかし、(6-4)光産物の生成機序に鑑みると、通常の反応機構ではその修復は達成できず、(6-4)光回復酵素特有の触媒反応の寄与が指摘されてきた。

申請者は本論文において、(6-4)光産物の異性体であるDewar型光産物を有するオリゴヌクレオチドの合成に成功し、これを用いた生化学実験から(6-4)光回復酵素は酵素活性中心において基質3'側を認識することが示唆された。また、これまでに提案されている酸塩基触媒反応機構で、反応への関与が示唆されていた基質3'側に存在する窒素原子を同位体置換した(6-4)光産物、及び、その隣接官能基であるカルボニル基の水素結合能を変換した基質アナログを用いた研究から、(6-4)光回復酵素による酸塩基触媒反応において、窒素原子よりむしろカルボニル基が反応に関与していることが示唆された。これらの結果から、提唱されていた(6-4)光回復酵素による修復反応機構を改訂した。