

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	ピリダジン骨格を核酸塩基部に有する新規核酸誘導体の合成と性質
Title(English)	
著者(和文)	友利貴人
Author(English)	Takahito Tomori
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10082号, 授与年月日:2016年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:清尾 康志,湯浅 英哉,相澤 康則,林 宣宏,大窪 章寛,関根 光雄
Citation(English)	Degree:, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10082号, Conferred date:2016/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第		号	学位申請者氏名	友利貴人	
論文審査 審査員		氏 名	職 名		氏 名	職 名
	主査	清尾康志	准教授	審査員	大窪章寛	准教授
	審査員	湯浅英哉	教授		関根光雄	名誉教授
		林 宣宏	准教授			
		相澤康則	講師			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「ピリダジン骨格を核酸塩基部に有する新規核酸誘導体の合成と性質」と題し、序章と 2 章から構成されている。

序章ではこれまでに開発された人工核酸塩基の例を説明し、その中でピリダジン骨格をもつ人工核酸塩基の化学合成と分子認識の研究が未だ不十分であることおよびこれらの研究の必要性について論じている。

第 1 章「ピリダジン骨格を核酸塩基部に有するペプチド核酸の合成と性質」では、ペプチド核酸(PNA)にピリダジン環を導入した PNA ユニットと、それらを一方所導入した PNA を合成し、相補的配列をもつ DNA との二重鎖形成能を熱融解温度測定、円偏光二色性測定により明らかにしたことについて述べている。ピリダジン環の構造としては、チミンやウラシル塩基の類縁体としてフトラジン-1-オン(Ph^0)とピリダジン-3-オン(Pz^0)を設計し、シトシン塩基の類縁体として 1-アミノフトラジン(aPh)と 3-アミノピリダジン(aPz)を設計し、各々 PNA へと導入している。合成した Pz^0 または aPz を一方所含む PNA と相補的な配列をもつ DNA の混合物の円偏光二色性を測定したところ、予想通り二重鎖を形成していることを述べている。また、これらの PNA/DNA 二重鎖の安定性を熱融解温度測定で調べたところ、 Pz^0 および aPz を含む PNA は、同じ位置にチミンとシトシンを含む PNA と比べて相補鎖 DNA との結合能が低下するものの、 Pz^0 はチミンのアナログとして相補鎖 DNA 中のアデニンを、aPz はシトシンのアナログとして相補鎖 DNA 中のグアニンと最も安定な塩基対を形成していることを報告している。一方、 Ph^0 、aPh を一方所含む PNA は相補的な DNA との二重鎖を不安定化させることを報告している。また、量子化学計算を用いた水素結合エネルギーの比較と PNA-DNA 二重鎖構造の分子モデリングによる立体化学的考察から、 Pz^0 および aPz がチミン、シトシンのアナログとなり得ることと、 Ph^0 および aPh のフトラジン環に縮環したベンゼン環がバックボーンと立体障害を起こし二重鎖を不安定化することを説明している。

第 2 章「ピリダジン骨格を核酸塩基部に有する C-ヌクレオシドの合成検討」では、ピリダジン環を核酸塩基部に有するリボヌクレオシド(rPz^0)の新規合成ルートの開発、糖部コンホメーション解析、2'-デオキシヌクレオシド(dPz^0)の合成方法の開発、DNA 合成酵素との相互作用を解明するための 2'-デオキシヌクレオシド三リン酸(dPz^0TP)合成と DNA 鎖伸長反応を行った結果について述べている。 rPz^0 の合成に関しては既に二報の報告例があるが、実際に合成を行うと改善すべき問題があり、それらを回避するための新たな合成ルートを検討した結果について述べている。特に、 rPz^0 合成の出発物質である 2-(β -D-リボフラノシル)フラン保護体の合成法を種々比較し、1,2,3,5-テトラ-O-アセチル-D-リボフラノースとフランをフリーデル-クラフツ条件下反応させることで、目的物を効率よく得ることに成功している。また、フラン環を Pz^0 環に変換する方法についても、フラン環の酸化開裂と再環化について反応条件を最適化することに成功している。以上の検討の結果、性質評価および dPz^0 の合成に用いるに十分な量の rPz^0 を得ることに成功している。得られた rPz^0 の糖部配座を $^1\text{H-NMR}$ 測定で解析したところ、リボヌクレオシドであるにもかかわらずデオキシリボヌクレオシドに近い S 型のコンホメーションを有していることを報告している。さらに dPz^0 および dPz^0TP を合成し、 dPz^0TP が DNA 合成酵素(Klenow Fragment)による DNA 複製反応の基質になりうることを一塩基伸長反応および鎖伸長反応の実験から明らかにしたことについて述べている。その結果、一塩基伸長反応においては、DNA 鋳型上の相補塩基がアデニンのときのみプライマーの伸長が確認されること、鎖伸長反応においては dPz^0TP が取り込まれた後、さらに鎖が伸長することを報告している。この結果をもとに、 Pz^0 環のチミンの類縁体としての性質について考察している。

以上を要するに、本論文はピリダジン骨格を有する人工核酸塩基を含むペプチド核酸およびデオキシヌクレオシド三リン酸の化学合成法を開発し、これらの構造と分子認識を解明することでピリダジン型核酸塩基がピリミジン型核酸塩基の類縁体になり得ることを明らかにしたものであり、理学的に貢献するところが大きい。よって本論文は博士(理学)の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。