

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	塩基部を窒素含有芳香環で修飾した新規三重鎖形成核酸の開発
Title(English)	
著者(和文)	伊藤優
Author(English)	Yu Ito
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10080号, 授与年月日:2016年3月26日, 学位の種類:課程博士, 審査員:清尾 康志,湯浅 英哉,一瀬 宏,林 宣宏,大窪 章寛,関根 光雄
Citation(English)	Degree:., Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10080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	伊藤 優		
		氏名	職名	氏名	職名	
論文審査 審査員	審査員	主査	清尾康志	准教授	大窪章寛	准教授
			湯浅英哉	教授	関根光雄	名誉教授
			一瀬 宏	教授		
			林 宣宏	准教授		

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「塩基部を窒素含有芳香環で修飾した新規三重鎖形成核酸の開発」と題し、序章と2章から構成されている。

序章では三重鎖構造を基盤とするアンチジーン法および三重鎖形成核酸(TFO)を用いた遺伝子改変技術の現状を説明し、天然型核酸塩基のみを含む TFO によって形成された三重鎖構造の熱安定性が低いことおよび認識できる配列がホモプリン-ホモピリミジン配列に限定されるという配列制限が問題になっていることを述べている。

第1章「三重鎖構造の安定化を指向した2,4-ジアミノピリミジン残基を有する新規デオキシウリジン誘導体の合成と性質」では、最初に三重鎖構造の安定性の問題を克服するためにアデニン(Ade)-チミン(Thy)塩基対を認識する人工核酸塩基として *N*-(2-アミノピリミジン-4-イル)-3-(ウラシル-5-イル)プロピオールアミド(Ura^{COPYr})を設計したことを述べている。また、Ura^{COPYr} の1位の窒素原子がメチル化された化合物を2,4-ジアミノピリミジンと3-(メチルウラシル-5-イル)プロパギル酸とのアシル化反応によって合成する検討を行った結果、予想に反して2位にアシル化反応が進行した *N*-(4-アミノピリミジン-2-イル)-3-(ウラシル-5-イル)プロピオールアミドが生成したことを明らかにしている。続いて、Ura^{COPYr} の1位のメチル基をデオキリボースへと変換した dU^{COPYr} の合成を試みた結果、形成したアシル部位が不安定であり、シリカゲルカラムクロマトグラフィーの精製過程で容易に分解してしまうことを明らかにしている。その一方で、Ura^{COPYr} のカルボニル基をメチレン基へと変換した 5-[3-(2-アミノピリミジン-4-イル)アミノプロピル-1-イル]ウラシル(Ura^{CH2Pyr})を塩基部にもつデオキシヌクレオシド(dU^{CH2Pyr})を新たに設計し、その合成に成功したことを述べている。引き続き、dU^{CH2Pyr} を含む TFO を合成し、得られた TFO の三重鎖形成能を三重鎖融解温度 (T_m 値)によって評価した結果について述べている。その結果、今回合成した Ura^{CH2Pyr} は Thy と比べ、Ade-Thy 塩基対との三重鎖構造を安定化すること、ならびに、塩基識別能に関しては Thy と同等であり、Ura^{CH2Pyr} は塩基識別能を損なうことなく三重鎖構造を安定化することを明らかにしている。

第2章「Thy-Ade 塩基対を認識する新規デオキシグアノシン誘導体の合成と性質」では、パラレル型三重鎖の配列制限の問題を克服するために、Thy-Ade 塩基対を認識し結合する新規グアニン(Gua)誘導体の開発を Gua:Thy-Ade triplet の構造をもとに検討した結果について報告している。まず、Gua:Thy-Ade triplet が不安定な理由として、Thy には水素結合サイトが4位のカルボニル基しかなく、Thy と相補的な位置にある Ade に対する水素結合サイトを付与した Gua 誘導体の設計を行っている。一つ目の分子として、ピリド[2',3':4,5]イミダゾ[1,2-*a*]プリン-10-オン (PIP)を塩基部にもつデオキシヌクレオシド(dPIP)を設計し、PIP の5位イミノ基と主鎖 Thy の4位カルボニル基の水素結合と、PIP の4位窒素と相補鎖 Ade の2-*N*-アミノ基との合計2本の水素結合により三重鎖構造を安定化する可能性について説明している。二つ目の分子として、2-*N*-(ピリミジン-2-イル)グアニン(Gua^{Pyrm})を塩基部にもつデオキシヌクレオシド(G^{Pyrm})を設計し、この化合物も PIP と同様に合計2本の水素結合により三重鎖構造を安定化する可能性について説明している。最初に dPIP をデオキシグアノシン(G)の2位アミノ基と1位のイミノ基をピリジン2位、3位と各々連結することで合成することを検討したところ、前者の反応に関しては適切な条件を見いだしたものの、後者の反応に関しては目的物を得る条件を見いだせなかったことを述べている。しかし、この検討により得られたグアニンの2位アミノ基とピリジン2位のアール化反応に関する知見を用いて、G^{Pyrm} ホスホロアミダイト誘導体ならびに、それを含む TFO の合成に成功した結果について述べている。つづいて、TFO の三重鎖形成能を T_m 値によって評価し、Gua^{Pyrm} は母核とする Gua と同等の塩基識別能ならびに Thy-Ade 塩基対に対する三重鎖構造の安定化効果を示した結果について述べている。

以上を要するに、本論文は三重鎖形成核酸に用いる新規ヌクレオシド誘導体の設計と合成を行い、合成した三重鎖形成核酸の三重鎖形成能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。