

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	2 - N - ヘテロアリアルグアニンおよび $\beta$ -ヌクレオシドが高次構造形成に与える影響およびトリアゾリルリン酸構造を有する人工核酸の合成
Title(English)	Effects of 2-N-heteroarylguanine and $\beta$ -deoxynucleoside residues on DNA higher-order structures, and synthesis of oligodeoxynucleotides having triazolylphosphonate backbone
著者(和文)	印出健志
Author(English)	Takeshi Inde
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10736号, 授与年月日:2018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,大窪 章寛,林 宣宏,相澤 康則
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10736号, Conferred date:2018/3/26, 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	印出 健志	
論文審査 審査員		氏名	職名		
	主査	清尾 康志	准教授	相澤 康則	准教授
	審査員	湯浅 英哉	教授		
		大窪 章寛	准教授		
林 宣宏		准教授			

## 論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「2-N-ヘテロアリアルグアニンおよび $\alpha$ -ヌクレオシドが高次構造形成に与える影響およびトリアゾリルリン酸構造を有する人工核酸の合成」と題し、序論と3章から構成されている。

序論では、化学的に合成した修飾核酸が遺伝子損傷の研究や核酸医薬の発展に有用であること、ならびにこれらの研究の発展のためにさらに修飾核酸の開発が必要なことについて述べている。また、それら修飾核酸の設計においてはDNA二重鎖、三重鎖、四重鎖などの高次構造に対し修飾核酸が及ぼす効果を予測することが重要であり、そのためには修飾核酸と高次構造の安定性との関係に関する網羅的な研究が必要であることを述べている。さらにこのような問題意識をふまえ、本論文で述べる2-N-ヘテロアリアルグアニン ( $G^H$ ) を含むオリゴデオキシヌクレオチド (ODN)、 $\alpha$ -デオキシヌクレオシドを含む三重鎖形成核酸 (TFO) ならびにトリアゾリルホスホネート (TP) 構造を有するODNを研究する目的について述べている。

第1章「2-N-ヘテロアリアルグアニンを有するオリゴデオキシヌクレオチドの合成と高次構造形成における性質」では、4種の $G^H$ を含むヌクレオシドを合成し、それらの構造特性とそれらを含む修飾ODNが形成する二重鎖、三重鎖、四重鎖構造の安定性について述べている。特に、塩基部に導入したヘテロアリアル基の配向がclosed-typeおよびopen-typeと名付けた二種類の配向をとることに着目し、open-type配向がより安定な $G^H$ ほどシトシンとより安定なWatson-Crick塩基対を形成することを密度汎関数法計算により示している。また、 $G^H$ を含むODNを合成し、適当な標的核酸を加えることで二重鎖または三重鎖を形成させ、その熱安定性を調べている。グアニンを多数含み、そのうちの一箇所を $G^H$ に置換したODNも合成し、このODNが形成する四重鎖の熱安定性も測定している。その結果、open-type配向がより安定な $G^H$ ほど安定な二重鎖、四重鎖を形成し、中でも2-N-(ピラジン-2-イル)グアニンを含むODNが最も高い安定性を示したことを述べている。一方、三重鎖に関しては、どの $G^H$ を導入した場合も天然型のグアニンを導入した場合と比較して安定性が低下したことを述べている。

第2章「 $\alpha$ -デオキシリボヌクレオシドを含むオリゴデオキシヌクレオチドの三重鎖形成能と塩基識別能」では、 $\alpha$ -デオキシリボヌクレオシドを含むTFOと二重鎖DNAが形成する三重鎖核酸について、その安定性をゲルシフトアッセイによって調べた結果について述べている。 $\alpha$ -デオキシヌクレオシドの塩基部にはアデニン ( $\alpha A$ )、グアニン ( $\alpha G$ )、シトシン ( $\alpha C$ )、チミン ( $\alpha T$ ) を導入し、これらの $\alpha$ ヌクレオシドと、DNA二重鎖中に含まれる4種類の塩基対 (A-T, G-C, C-G, T-A) との全ての組み合わせについて三重鎖形成能を調べ、A-T塩基対には $\alpha G$ 、G-C塩基対には $\alpha A$ 、C-G塩基対にも $\alpha A$ 、T-A塩基対には $\alpha T$  が各々最も安定に結合したことを見出している。さらに、各々の結合様式を分子動力学計算で予想したところ、いずれの場合も水素結合を形成した三塩基対構造を観測している。また、本研究の成果を元に、新たな修飾核酸を合理的に設計し、高い安定性や選択性を有するアンチパラレル型三重鎖形成核酸の開発への応用の可能性についても述べている。

第3章「トリアゾリルホスホネート構造を有する人工核酸の合成法の開発」では、細胞取り込み能が優れたアンチセンス核酸になり得る新規人工核酸として、TP構造を有する修飾オリゴヌクレオチドを設計し、7種類の修飾二量体ホスホロアミダイトユニットを合成したことについて述べている。その過程で合成中間体のTP部位の保護基として一般的にリン酸の保護基として用いられる2-シアノエチル基ではなく、1-ナフチルメチル基が最適であることを見出している。また、チミジンとデオキシグアノシンがTP構造で連結した二量体のホスホロアミダイトユニットを用いてODNの合成検討を行い、通常ホスホロアミダイト法による鎖伸長と、アンモニア水による1-ナフチルメチル基の脱保護の進行を確認したことについて述べている。

以上を要するに、本論文はDNA高次構造の研究や核酸医薬の開発に有用な人工核酸の合成法とそれらの塩基対形成能などの諸性質を明らかにしたものであり理學上貢献するところが大きい。よって本論文は博士(理學)の学位論文として十分な価値があるものと認められる。