

論文審査の結果の要旨

氏名 千葉 順 哉

核酸のような情報を保持した鋳型分子を利用することによって、分子情報を蓄積・転写・複製する分子システムの構築が盛んに行われている。DNA は、共有結合であるリン酸ジエステル結合を介して、4種類の核酸塩基が一次的に配列し、遺伝情報を蓄えている。DNA の持つ「情報」を利用して、目的の分子や官能基を思い通りに集積化できれば、機能性分子を設計する上で非常に有用な手法となりえる。本研究では、DNA の主鎖に金属配位結合を導入し、金属錯形成を駆動力として、可逆的に主鎖形成可能な人工 DNA の創製を目的とした。本論文では、デオキシリボースの 3', 5' 位水酸基を金属配位部位へと官能基変換した人工ヌクレオシドの合成、金属イオンとの錯体形成ならびにテンプレート DNA との相互作用の検討が行われた。

本論文は全4章からなり、第1章では、本研究の目的、背景が記述されている。

第2章では、デオキシリボースの 3', 5' 位に同じ金属配位部位を導入した人工ヌクレオシドについて記述されている。まず、チオール基・チオエーテル基・アミノ基を導入したチミン型人工ヌクレオシドの有機合成法、および構造解析が示されている。また、チミン型人工ヌクレオシドの合成中間体を利用した核酸塩基交換反応によって、アデニン型人工ヌクレオシドへと誘導できることが示されている。これにより、効率よく人工ヌクレオシドのアルファベットを増やすルートが確立された。次に、デオキシリボースの 3', 5' 位にチオール基を導入した人工ヌクレオシドと Au(I)イオンとの錯体合成について検討が行われた。アセトン溶液中、デオキシリボースの 3', 5' 位にチオールを導入した人工ヌクレオシドと Au(I)イオンと 1:1 の比で混合し、さらにジエチルエーテルを加え白色固体として生成物を得た。この白色固体の ¹H-NMR および ESI-TOF マススペクトル測定を行ったところ、人工ヌクレオシドのチオール基が脱プロトン化を伴って Au(I)イオンと 2:2 錯体を形成することが示唆され、錯体の推定構造が示された。Au(I)イオンとチオラート基の間の配位子交換が室温で容易に起こることを確認し、さらに、UV 吸収スペクトル測定を用いた融解実験により、この金属錯体が鋳型 DNA (Poly(dA)) と有効に相互作用を示すことを見いだした。

第3章では、デオキシリボースの3', 5'位に同じ金属配位部位を導入した人工ヌクレオシドについて記述されている。まず、DNAの3', 5'方向性を積極的に制御すべく考案された新規人工ヌクレオシドの設計と合成が示されている。次に、この人工ヌクレオシドとPt(II), Pd(II), Zn(II)イオンとの錯形成が検討された。¹H NMRならびにESI-TOFマスペクトルにより構造解析を行ったところ、鑄型分子が存在しない場合でも、金属錯形成によりヌクレオシドの向きが揃った主鎖が形成されていることが示唆された。これらのうち、Zn(II)錯体がPoly(dA)と有効な相互作用を示すことが融解実験により示された。この現象は、天然DNA2本鎖が温度依存的に1本鎖へと融解する現象に類似しており、複合体の推定構造が示された。

第4章では、本論文の総括および、今後のこの研究の展望が述べられている。

以上のように、本博士論文では、金属配位部位を導入した各種人工ヌクレオシドの合成法、これらの金属錯形成によるDNA主鎖形成、および人工DNA鎖と天然型DNA鎖との相互作用が明らかにされた。

なお、本論文の第2～3章は、田中健太郎氏、塩谷光彦氏、城始勇氏らとの共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験および解析を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。したがって、博士(理学)の学位を受けるのに十分な資格を有すると認める。