

審査の結果の要旨

氏名 榎田 啓

本研究では、色素を DNA に導入することにより、新しい機能性核酸を創製することに成功した。従来、色素を DNA に導入する際には、ほぼすべての場合に、リボースを介して核酸に導入されていた。しかし、本研究においてはアミノ酸誘導体である D-threoninol に着目し、色素を結合したうえで主鎖に導入し、DNA を機能化した。まず第1部では、これまでの機能性核酸に関する研究全般を概観し、関連化学全般における本研究の位置づけを明確にした。第2部においては、D-threoninol を介して色素を結合した修飾核酸の構造及び物性に関して検討を行った。その結果、D-threoninol を介して核酸に色素を導入すると、対応する相補的核酸との2重鎖の安定性が著しく上昇することを見出した。また、2重鎖の構造を NMR により解析し、色素分子が塩基対間にインターカレートすることを明らかにした。こうして、D-threoninol を介して色素分子を DNA に導入すれば、当該色素分子を二重らせんの中の望みの位置に正確に配置できることを実証した。

そこで、第3部以下では、この知見を利用することで、色素会合体の調製及び機能性核酸の創製を目指した。第3部では、複数の色素を DNA に導入し、会合数ならびに分子配向の制御された一連の色素会合体の調製に成功した。これまでの色素会合体の調製では、溶液中で色素単体の自発的な会合現象を利用していたために、会合数と分子配向の制御が非常に困難であった。しかし、D-threoninol 骨格を含む DNA を利用することにより、色素の会合形態を精密に制御できることが明らかとなった。また、同様の手法をさらに展開し、これまで調製が困難であった複数種の色素のヘテロ会合体を調製することにも成功した。その際、異なる色素間で励起子相互作用して新たな H バンドを生じることを見出した。この現象は DNA を用いることで初めて明らかとなったものであり、本研究が、色素会合現象の基礎研究にも重要な知見を与えることが示唆された。

第4部においては、機能性核酸による色素会合現象を、ゲノムの変異検出に適用した。その結果、D-threoninol を介して蛍光色素(ピレン)複数個を DNA に導入し、DNA サンプル内の塩基欠失を検出することに成功した。塩基欠失は遺伝病との関係から大きな注目を浴びているが、その検出法は未だ確立されていない。しかしながら、本研究で開発した D-threoninol を用いれば色素を望みの位置にインターカレートさせることが出来るため、エキシマー発光の有無で一及び二塩基欠失を容易に検出できる。また、この塩基欠失の検出に、異種分子間の相互作用であるエキシプレックス発光を利用することも明らかにした。エキシプレックス発光は通常、水中ではほとんど観察されないが、D-threoninol を介して DNA 鎖内に色素を導入することによって水中におけるエキシプレックス発光を実現した。更に、エキシマー発光及びエキシプレックス発光を併用することで、複数の多型を同時に検出することにも成功した。本研究で得られた知見は修飾核酸の設計に対する大きな指針を与えるばかりでなく、光学材料や核酸プローブなど材料化学、生化学の分野にも大きな影響を与えることが期待される。

よって本論文は博士(工学)の学位請求論文として合格と認められる。