

審査の結果の要旨

氏名 澤田知久

本論文では、人工のナノ空間を用いて、生体分子フラグメントの構造を精密に制御する手法が構築された。近年、DNA やタンパク質の立体構造解析により生体高分子のもつ複雑な生体機能が徐々に解明されている。一方、極めて短いヌクレオチドやペプチド断片（生体分子フラグメント）は、単独では特定の立体構造をとることが出来ないため、その挙動を解明することは一般に困難である。その様な研究背景のもと、本論文では、水中の生体分子フラグメントに対して、自己組織化によって得られる理想的な疎水空間を提供することで、それらの精密な構造制御が達成された。また、その際、実際に誘起された高次構造を詳細に解析することで、生体分子フラグメントの好むコンホメーションやその安定化のメカニズムが解明された。

第1章では、本研究の概要とその研究背景、そして学問的意義が論じられた。

第2章および第3章では、水中で、わずか1,2塩基から成る核酸フラグメントの構造制御が行われた。生体内の酵素ポケット内では、単独では会合能の低い3塩基以下の極めて短い核酸フラグメントの二重鎖形成が達成され、遺伝情報の保存や発現が行われている。本章では、ピラー型かご状錯体の有する特異な包接能を利用して、わずか1,2塩基対から成る最小の二重鎖形成が人工的に再現された。

まず、第2章ではグアノシンモノリン酸 (G) とシチジンモノリン酸 (C) を水中で、ピラー型かご状錯体内に包接させることで、わずか1組のGC塩基対が誘起された。NMR測定により水溶液中での包接挙動が、単結晶X線構造解析から包接錯体の詳細な構造が検証され、最小単位のWatson-Crick型GC塩基対の生成が確認された。同時に、塩基対とホスト分子、または溶媒分子との様々な相互作用を明らかにすることで塩基対の安定化のメカニズムも解明された。さらに、水中での他の配列のモノヌクレオチドによる阻害実験から、GC塩基対形成の選択性も見出された。

続いて第3章では、アデノシンモノリン酸 (A) とウリジンモノリン酸 (U) からの水素結合対の形成が実現された。NMR測定と単結晶X線構造解析によって、

かご状錯体内で Hoogsteen 型の AU 塩基対が特異的に安定化されることが示された。さらに、かご状錯体を縦に拡張することで、二組の Hoogsteen 型 AT 塩基対から成るジヌクレオチドの二重鎖形成も達成された。これらの知見から、立体的な制約のない核酸フラグメントでは、Hoogsteen 型の塩基対で二重鎖を形成し得ることが明らかにされた。

第 4 章および第 5 章では、水中で極めて短いペプチドフラグメントのフォールディングが行われた。

第 4 章では、アラニン 3 残基の配列のトリペプチドが、ポルフィリンプリズム錯体内で 3_{10} ヘリックス構造をとることを単結晶 X 線構造解析によって見出された。また、その際、生体分子の包接錯体の結晶構造解析において、ホスト分子に不斉点を導入することの重要性も検証された。さらに、グリシンで伸長した 4 残基から 6 残基のペプチド鎖を包接し、同様に構造解析することで、極めて短いペプチド断片は 3_{10} と α ヘリックスの混在したコンホメーションをとることが論じられた。

第 5 章では、ボウル型錯体を利用し、ペプチド鎖の二つの芳香族側鎖を同時に認識することで、ペプチド鎖を α ヘリックス構造へとフォールディングさせることが達成された。4 残基間隔や 7 残基間隔にある芳香族側鎖の包接が、 α ヘリックス構造の周期性に対応して、そのフォールディングに有効であることが示された。

第 6 章では、より巨大な生体分子認識場の構築に向け、大環状構造の効率的な合成法が見出された。ナノメートルサイズの巨大な反応点である可逆的カテナン化を用いることで、柔軟なオリゴエチレンオキシド鎖から、骨格 200 原子を越す超巨大環状構造の定量的な構築が達成された。

最後に第 7 章では、本研究の総括が行われ、さらに本研究の波及効果および将来展望が論じられた。

以上の結果より、本論文では自己組織化によって構築される疎水空間を利用して、水中で核酸やペプチド断片の精密な構造制御が実現された。生体分子の構造を人工的に制御することは、生物学や医療の分野において重要な研究課題と考えられるが、本研究の様に生体分子に対してナノメートルサイズの精密な人工空間を与え、構造制御を達成した研究例はなく、本論文は新たな手法を開拓したと言える。また本論文で得られた、核酸やペプチド断片のとり得るコンホメーションや、その安定化に寄与する弱い相互作用の観測結果は今後、生体内で DNA やタンパク質に働く複雑な仕組みを理解する上で、重要な知見を与えるものと考えられる。

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。