

Title	Chemical Studies on the Regulation of DNA Structures and Z-DNA Specific Reactions( Abstract_要旨 )
Author(s)	Kawai, Kiyohiko
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	1999-03-23
URL	<a href="https://doi.org/10.11501/3149549">https://doi.org/10.11501/3149549</a>
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	author

氏名	かわい きよひこ 川井清彦
学位(専攻分野)	博士(工学)
学位記番号	工博第1846号
学位授与の日付	平成11年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	工学研究科合成・生物化学専攻
学位論文題目	Chemical Studies on the Regulation of DNA Structures and Z-DNA Specific Reactions (DNAの構造制御に関する化学的研究と Z-DNA 特異的反応) (主査)
論文調査委員	教授 齋藤 烈 教授 吉田潤一 教授 北川 進

### 論文内容の要旨

DNAは局所的に様々な高次構造をとることが知られ、生物学的に重要な働きをになうことが示唆されている。その詳細な生物学的役割を理解するためには、その生成機構及び構造に依存した反応性を解明することが必要となる。局所構造特異的な反応に関する知見は、特定の局所構造の検出法を開発する上で重要となる。本論文は化学修飾がDNAの構造に与える影響を解析するとともに、化学制御により構築したZ-DNAにおける反応の特異性をまとめたものであり、序論と6章からなっている。

序論では、化学修飾がDNAの構造に与える影響を解析し、DNA局所構造の生成機構を考察した最近の研究の背景がまとめられている。

第1章では、8-メチルグアニンを含むオリゴヌクレオチドの合成、構造、熱力学的性質の解析について述べられている。8-メチルグアニンをDNAオリゴマー中に導入することにより、生理的塩濃度下において種々の配列のDNAオリゴマーを水溶液中でZ型構造に制御することに成功した。

第2章では、シトシン及びグアニンのメチル化によるZ型DNAの安定化機構を熱力学的に解析した結果について述べられている。シトシンの5位のメチル基がZ型構造に対するB型構造の相対的な溶媒接触面積の増加によるエントロピーの寄与によりZ型構造を安定化しているのに対し、グアニンの8位のメチル基はメチル基と糖の間の立体障害によるsyn配向の安定化に基づくエンタルピーの寄与によりZ型を安定化することを明らかにした。

第3章では、8-アミノアデニンを含むオリゴヌクレオチドの合成、8-アミノアデニンがフーグスティン型塩基対形成に与える影響の熱力学的に解析を行った結果について述べられている。8-アミノアデニンをDNA鎖中に導入することにより、三重鎖構造の形成の際にフーグスティン型塩基対が安定化することを明らかにした。また、8-アミノアデニンを用いて、二本鎖構造中におけるフーグスティン型塩基対形成の可能性の探究を行った。

第4章では、化学制御により構築したZ-DNA構造におけるヨードウリジンの光反応の解析を行った結果について述べられている。Z-DNAにおいて光反応が加速されること、及び2'位の水素引き抜きが優先的に起こり、Z-DNA特異的かつ立体選択的に2'位水酸化体が生成することを見出した。この2'位水酸化反応がヒドロペルオキシド中間体を経て進行することを、 $^{18}\text{O}_2$ 条件下及びNaI共存下の光反応解析により実証し、ヒドロペルオキシド中間体の還元効率の構造による差がZ-DNA特異的な2'位水酸化反応のひとつの要因となっていることを提唱した。また、本光反応のZ-DNA検出法への応用の可能性を示した。

第5章では、Z-DNA特異的なリボース2'位の水酸化に関して、ウラシルラジカルが引き抜く水素を同定した結果が述べられている。Z-DNAにおけるリボース2'位の水酸化が、立体選択的な水素引き抜きによるものであることを2' $\beta$ 位を重水素ラベル化した基質を用いることにより、実際に2' $\beta$ 位の重水素がウリジンの5位に取り込まれることをエレクトロスブ

レーMSを用いて明らかにした。

第6章では、無機塩共存下におけるヨードウリジンの光反応解析について述べられている。塩化物イオン、臭化物イオン共存下における光照射において、ヨードウリジンの5位のヨード基がクロロ基及びプロモ基に変換される新規光ハロゲン交換反応を見出し、ヨードウリジンをタンパクの光クロスリンクに利用する際には十分な注意が必要であることを示した。また、本光反応をハロウラシルを含むDNAのポストラベル化に応用した。

## 論文審査の結果の要旨

DNAに化学修飾をほどこし、その構造に与える影響を詳細に解析することは、DNAの機能制御を理解する上で非常に重要である。また、化学修飾により特定のDNA構造を安定に得ることは、その構造に依存した化学反応性を解析するための有力な手段となる。本論文は、化学修飾によるDNAの構造制御を研究した結果と化学制御により構築したZ-DNAにおける反応の特異性をまとめたもので、得られた成果は以下の通りである。

1. 8-メチルグアニンを合成しDNA鎖中に導入することにより種々の配列のDNAをZ型構造に制御可能であることを示した。また、熱力学的解析により8-メチルグアニンがエンタルピーの寄与によりZ型構造を安定化することを明かした。

2. 8-アミノアデニンを合成しDNA鎖中に導入することによりフーグスティン型塩基対形成の安定化が可能であることを示した。

3. Z-DNA中でのヨードウラシルの光反応を解析し、Z-DNA特異的な立体選択的2'-水酸化反応を見出し、その生成機構を明らかにした。また、Z-DNA特異的2'-水酸化反応を利用したZ-DNA検出法への応用の可能性を示した。

4. 種々の無機塩共存下においてヨードウラシルの光反応解析を行い、新規光ハロゲン交換反応を見出した。

以上、本論文は化学修飾によるDNA構造の制御、並びに化学制御により構築したZ-DNAに特異的な反応を見出したもので学術上、実際上寄与するところが少なくない。よって本論文は博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成11年2月23日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。