

Title	Studies on molecular recognition and photoreactivity of nucleic acids( Abstract_要旨 )
Author(s)	Morinaga, Hironobu
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2013-03-25
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/175149">http://hdl.handle.net/2433/175149</a>
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	none

( 続紙 1 )

京都大学	博士 ( 理学 )	氏名	森永 浩伸
論文題目	Studies on molecular recognition and photoreactivity of nucleic acids (核酸の分子認識と光反応性に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>生物個体の構成要素である細胞は、たんぱく質によってその働きが制御されている。またたんぱく質は DNA, RNA といった核酸によってコードされているので、何らかの理由で核酸に変化が生じると、たんぱく質及び細胞の機能障害を引き起こし、最終的には個体の疾患へとつながる。このような核酸の変化によって生じる疾患を根本的に治療するためには、核酸の変化のメカニズムを知り、原因となっている核酸の塩基配列を元に戻す手法が必要となってくる。本学位論文では、2章において RNA のラジカル反応のメカニズム解明を、1章と3章において、DNA に配列特異的に結合する化合物の開発と、配列特異的に塩基を還元する化合物の開発を報告している。</p> <p>1章では、環状型のピロールイミダゾールポリアミド (PI ポリアミド) の合成について記述している。PI ポリアミドは、ピロールとイミダゾールがつらなった人工的なポリアミドであり、2本の鎖が逆並行に並ぶことによって、塩基配列を認識して結合することができる化合物である。その構造は、2本の鎖が結合していないダイマー型、片方の末端で結合しているヘアピン型、両方の末端で結合している環状型が存在する。この中で、ダイマーとヘアピン型においてはいくつかの結合様式をとるため、配列特異性という意味では環状型が最も将来性の高いものとして考えられている。しかし、環状型 PI ポリアミドは合成上の難しさがあり、ほとんど研究が進んでこなかった。そこで申請者は、システインとクロロアセチル基のカップリング反応を利用した簡便に合成できる、新しいタイプの環状型 PI ポリアミドについて記述している。</p> <p>2章では、5-ブロモウラシル (BrU) を利用した、RNA のラジカル反応について調べている。DNA や RNA といった核酸は、活性酸素種やガンマ線などによってラジカルが生じ、様々な重篤なダメージを引き起こすことが知られている。しかし、どのようなラジカルがどのようなダメージを引き起こすかについては、活性酸素種などによって引き起こされるラジカルが様々な場所で生じることから、ほとんどわかっていない。申請者は2章で、ウラシルの5位に特異的にラジカルを生じさせる BrU を用い、その生成物の同定、及び構造との関わりを調べている。</p> <p>3章では、1章で用いた PI ポリアミドに、光照射によって電子を導入するピレンを結合させ、DNA 中で配列特異的に塩基を還元する化合物の報告を行っている。DNA 塩基は、絶えず酸化や還元反応が自発的に起こっており、様々なダメージへと繋がる。また、DNA 塩基の酸化還元反応を利用してダメージを修復するたんぱく質が存在するなど、DNA 塩基の酸化還元反応は核酸の維持という観点において非常に重要である。このような塩基の酸化還元反応を調べるため、これまで <i>in vitro</i> においては、例えば電子ドナーとなる化合物を DNA に共有結合で導入することで行われてきた。この方法は効率的な電子移動を引き起こす反面、合成の必要性から、長鎖 DNA には適応できなかったり天然のゲノムなどで任意の位置での電子移動は起こせないという問題があった。そこで、申請者は PI ポリアミドに電子ドナーとなるピレンを結合させた化合物をつくり、DNA に共有結合させることなく、任意の場所での電子移動を可能とした。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

最近の研究で、核酸の変化と様々な病気の関係が明らかになってきている。しかしながら、このような病気の根本的な治療はほとんど進んでいないのが現状である。それは、核酸の変化のメカニズムがよくわかっていないことに加え、DNAを人工的に変える、安全で特異性の高い方法が確立していないことによる。申請者の行った研究は、核酸の変異メカニズムの解明とDNAを人工的に変化させる手法確立への大きな進歩を示したものとなっている。

1章では、新しい方法での環状型PIポリアミドの開発を報告している。以前報告のあった環状PIポリアミドの合成では、3日間と長時間かかり、さらに濃度も薄くしなければならなかった。本研究で開発された反応では反応時間は30分足らずであり、また濃度も大量合成に十分なほど高くても収率よく反応が進行することが分かり、環状PIポリアミドが研究・応用されるための大きなハードルを越えた画期的な研究であると言えるだろう。また最初に作った環状PIポリアミドは、結合力において、従来のヘアピン型に劣っていたものの、その原因から解決策を見出し、柔軟性の高いユニットを加えることにより、結合力、特異性共に高いPIポリアミドの開発に成功している。

2章においては、同定の難しい、RNA中でのラジカル反応と生成物の関係を報告している。BrUと呼ばれる、5位に特異的にラジカルが生じる化合物を用い、そのRNAでの生成物を同定した。また、DNAとの違いについても、特に効率的なダイマー生成の発見など、RNAに特徴的な反応も見つかり、RNAダメージのメカニズム解明に大きく貢献した結果となっている。

3章においては、配列特異的に電子をDNAに導入する化合物について報告している。DNA塩基の酸化還元反応は、DNAダメージにおいて重要な原因の1つである。塩基に対する還元反応を人工的に*in vitro*で行った研究はあるものの、共有結合で電子ドナーをDNAに結合させるため、天然のDNAなどの核酸には適用ができなかった。申請者は、DNAに配列特異的に結合するPIポリアミドに電子ドナーとなるピレンを結合させ、DNAに電子ドナーとなる化合物を導入することなく、配列特異的な電子の導入を可能とした。この配列特異的な電子を導入する化合物は、例えばゲノム中の酸化塩基を元に戻す可能性や、正常塩基を還元して別の塩基に変えて遺伝情報を変換させる手法などに応用できる可能性がある。また同じコンセプトとして、マイナスチャージではなく、プラスチャージを導入すれば、逆の酸化反応を引き起こすことも可能となるなど、きわめて応用範囲の広い研究となっている。

以上、本論文は核酸の反応メカニズム、及びその人工的な制御について重要な知見をもたらしたものである。よって、本論文は博士(理学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成25年1月16日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った。その結果合格と認めた。

要旨公開可能日： 年 月 日以降