

氏名	栗原 正靖
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	学 術
学位授与番号	博 甲 第 1925 号
学位授与の日付	平成11年3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生物資源科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Novel Peptide Nucleic Acid with Polyetheramide Main Chain (ポリエーテルアミド主鎖骨格をもつ新規ペプチド核酸)
論文審査委員	教授 穴戸 昌彦 教授 齋藤 清機 教授 尾坂 明義

学位論文内容の要旨

本論文において、著者は核酸と塩基配列特異的に結合する新規ペプチド核酸の開発に成功した。この新規ペプチド核酸は側鎖に核酸塩基を、主鎖にエーテル結合をもつ δ -アミノ酸、 $H_2N-C^*H(-CH_2-CH_2-B)-CH_2-O-CH_2-COOH$ 、から構成され、オキシーペプチド核酸 (OPNA) と名付けられた。5種類の核酸塩基をそれぞれ側鎖にもつこれらの δ -アミノ酸は、それぞれ、L-ホモセリンから8~9ステップで合成された。さらに、アデニンを12残基含むOPNAをペプチド固相法によって合成した。分光学的測定から、OPNAと相補DNAのハイブリッド (二重鎖) はAll-or-None的な融解曲線を示すことがわかった。さらにOPNA-DNAハイブリッドは1塩基のミスマッチ配列の導入によって大きく不安定化されることもわかった。この結果は、OPNAが1塩基の違いを「相補鎖と結合するか・しないか」という形で配列認識できるという理想的な特性を有していることを示唆している。さらに、OPNAは、ニールセン型ペプチド核酸 (PNA) と塩基配列特異的にコンプレックス形成することが分かった。これは2種の異なった人工核酸間における配列特異的な相互作用を示した初めてのケースである。

このように本研究で新規に作製されたOPNAは核酸に対し優れた結合特性を示し、医薬への応用が可能な初のペプチド核酸となりうるということが明らかになった。

論文審査結果の要旨

申請者は、核酸と全く異なる構造をもち、かつ、核酸と塩基配列特異的に結合する新規ペプチド核酸（OPNA）を合成し、そのDNA結合特性についての詳細な検討の結果を報告した。まずL-ホモセリンを原料とする8～9段階の反応によりチミン、ウラシル、シトシン、アデニン、グアニンをそれぞれ側鎖にもつOPNAモノマー合成、および側鎖にアデニンをもつモノマーをビルディングブロックとするOPNAの固相合成について報告した。そしてUVおよびCDスペクトルの測定よりOPNAが塩基配列特異的にDNAへ結合することを見出し、DNA-OPNAコンプレックスの融解曲線が、特徴的なAll-or-None型の転移を示すことを明らかにした。これらの特性によりOPNAはDNAの塩基配列において1塩基の違いでも認識できるという、アンチセンス医薬などの応用に理想的な特性を有していることを述べた。一方、OPNAはニールセン型のペプチド核酸（PNA）に対しても塩基配列特異的に結合することも発見した。これは核酸塩基を側鎖に持つ合成高分子間の配列特異的相互作用の初めての例である。さらにDNA-OPNAコンプレックスの熱変性実験において顕著なヒステリシスが存在することを見出し、またDNA-PNA-OPNA三成分混合系において、OPNAはDNAと優先的に二重鎖を形成することを報告した。

以上のように申請者は新規核酸類縁体の合成に成功し、それらが、核酸と配列特異的に強く相互作用することを明らかにした。またその相互作用特性がアンチセンス医薬や診断薬など生化学分野の広い範囲の応用に適していることを明らかにした。これらの成果は有機化学、生化学、および高分子化学の学術上重要な知見を加えるものであり、学術博士の学位を授与するにふさわしいと判断される。