

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第 11067 号
------	-----	-----------

氏 名 村山 恵司

論 文 題 目

Study on Novel Artificial Nucleic Acids Composed of Acyclic Linkers
(非環状リンカーを有する新規人工核酸に関する研究)

論文審査担当者

主査	名古屋大学	教授	浅沼 浩之
委員	名古屋大学	教授	八島 栄次
委員	名古屋大学	教授	上垣外 正己
委員	名古屋大学	准教授	樫田 啓

論文審査の結果の要旨

村山恵司君提出の学位論文「Study on Novel Artificial Nucleic Acids Composed of Acyclic Linkers (非環状リンカーを有する新規人工核酸に関する研究)」は、非環状骨格を持つ新たな人工核酸の合成と二重鎖の安定性の評価及びその機能化について論じており、全6章で構成されている。

第1章では、研究背景としてこれまでに報告されている人工核酸とその特徴について述べている。

第2章では、新規人工核酸 Serinol Nucleic Acid (SNA) の合成と機能評価について述べている。SNA は相補的な SNA だけでなく、DNA や RNA とともに二重鎖を形成するという極めて興味深い特徴を明らかにした。また、SNA の主鎖構造が有する対称性を利用し、配列設計によって SNA/SNA 二重鎖のらせん構造を制御することに成功した。

第3章では、これまでに開発した非環状人工核酸と他の核酸との比較を行い、二重鎖の安定化解析について述べている。D-aTNA/D-aTNA 二重鎖は天然核酸や既知の人工核酸に比べても明らかに高い安定性を示した。解析の結果、D-aTNA 及び SNA は塩基対のスタッキング相互作用の最適化と主鎖のアミドとリン酸基との水素結合により DNA、RNA に比べエンタルピー的な安定化を受けていることが示された。また、D-aTNA はメチル基によって SNA に比べより剛直な構造が誘発されており、この剛直性が二重鎖形成能に大きく関与していることが確認された。

第4章では、色素導入による SNA の機能化について述べている。SNA 二重鎖中に色素を導入する場合には、色素とスペーサー分子を交互に並べた配向において色素がインターカレートし、色素間の相互作用が効果的に得られることを明らかにした。

第5章では、人工核酸 SNA を骨格として有する検出プローブについて述べている。SNA を骨格とする蛍光性核酸プローブは、DNA を用いたものに比べ、高い検出感度、高い酵素耐性を有しており、固定化した細胞内の RNA を特異的に検出できることを明らかにした。

第6章では、acyclic L-threoninol nucleic acid (L-aTNA) の合成及び二重鎖形成能の評価について述べている。L-aTNA は SNA よりも強く DNA の及び RNA と二重鎖を形成することを明らかにした。L-aTNA は右巻きのらせん構造を有している可能性が示され、この右巻きが天然核酸との二重鎖形成を安定化していることが示された。

以上のように、本論文は新規非環状型人工核酸の構造と二重鎖形成能との関係性の系統的解析に成功しており、新たな人工核酸の設計指針と成り得る。また、これら新規人工核酸は RNA を検出するツールへ応用することにも成功しており、学術的にも非常に興味深い結果が得られている。本研究を通じて得られた成果は今後の核酸化学分野における様々な研究に大きく貢献するものである。よって村山恵司君は博士(工学)の学位を受けるに十分な資格があるものと判定した。