

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 日比野 柁

論 文 題 目

Sequence-Specific Recognition and Cleavage of Double-Stranded DNA by Peptide Nucleic Acid

(ペプチド核酸による二本鎖 DNA の配列特異的な認識と切断)

論文審査担当者

主 査 名古屋大学大学院理学研究科 教授 博士(工学) 荘司 長三

委 員 名古屋大学大学院理学研究科 教授 博士(薬学) 阿部 洋

委 員 名古屋大学大学院理学研究科 教授 博士(工学) 田中 健太郎

論文審査の結果の要旨

申請者は、生体内における核酸の機能制御を目指し、人工核酸と金属錯体の複合化による高効率かつ選択的な二本鎖 DNA の認識および切断技術の開発を行った。これまで二本鎖 DNA を高効率に認識・制御するには、制限酵素や転写制御因子などのタンパク質を用いる必要があった。これに対し申請者は、人工核酸であるペプチド核酸 (PNA) が二本鎖 DNA の配列を直接認識するインベージョンに着目し、PNA の生理条件下での応用に挑戦した。PNA は生理的条件下で高効率なインベージョンが困難であったため、PNA の核酸塩基への修飾および、金属錯体との複合化を利用することでインベージョン効率の向上を図った。

PNA のグアニン塩基へ正電荷を導入する手法では、静電相互作用を利用し、PNA 同士の自己二本鎖の形成を抑制しつつ、DNA 結合力の向上に成功している。PNA が標的の DNA だけに効率的に結合するように設計することで、従来インベージョンが進行しなかった生理的条件下でも高効率な DNA 認識に成功している。

PNA と Ru 錯体を複合化する方法では、修飾様式を最適化することで、インベージョン効率の向上に成功している。また、インベージョン複合体形成時に錯体と DNA が相互作用することを明らかにしている。上記 2 つの手法のいずれにおいても、生理的条件下における高効率なインベージョンを達成しており、生理的条件下での DNA 認識に有効な手法の開発に成功している。

さらに、Ru 錯体の DNA 光切断反応を利用し、Ru 錯体修飾 PNA を用いた標的 DNA への損傷誘導にも成功している。PNA のインベージョンによって Ru 錯体が DNA 近傍に固定されるため、本系での DNA 損傷は高い配列特異性を示している。

前述の Ru 錯体に加えて、より反応性の高い Cu 錯体と PNA との複合化にも成功している。Cu 錯体修飾 PNA を用いた場合は、DNA 二本鎖を切断することに成功しており、標的部位での切断に由来する DNA 切断断片の確認も行っている。

DNA の損傷は抗がん剤に応用されるほど高い細胞毒性を示す。そのため、光制御可能で配列特異性も高い Ru 錯体修飾 PNA による DNA 損傷は、抗がん剤への応用に限らず、抗生剤が効かないウイルスや世界中で問題となっている多剤耐性菌の特異的な殺菌への応用が期待される。また、近年高い関心を集めるゲノム編集は、DNA の切断によって相同組換えを誘導するため、Cu 錯体修飾 PNA による DNA 切断はゲノム編集や医薬品開発への応用の可能性を秘めている。

以上の理由により、申請者は博士 (理学) の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。