

氏名	村上章 むら しみ あきら
学位の種類	工学博士
学位記番号	工博第690号
学位授与の日付	昭和55年11月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	工学研究科石油化学専攻
学位論文題目	Studies on the Specific Interaction of Nucleic Acid Bases and Its Application to Chemical Synthesis of Oligonucleotides (核酸塩基の特異的相互作用およびそのオリゴヌクレオチドの化学合成への応用に関する研究)
論文調査委員	(主査) 教授 福井謙一 教授 米沢貞次郎 教授 岡本邦男

論文内容の要旨

この論文は、定序配列体である核酸の純化学合成を目標に、核酸塩基間の特異的相互作用、ならびにそれを利用したオリゴヌクレオチドの合成に関する研究の結果をまとめたもので、2編よりなる。

第1編は、新規の分子構造を有する核酸類似化合物を合成し、それらおよび核酸との特異的相互作用をしらべたもので、5章よりなる。

第1章は、イオン性のモノヌクレオチド類似化合物の合成について述べたもので、7種類のカチオン性モノヌクレオチド類似化合物を合成し、それらの性質について明らかにしている。

第2章では、イオン性のポリヌクレオチド類似化合物の合成について述べたもので、ポリ(イミノエチレン)を主鎖とする4種類の異なる構造をもつカチオン性ポリヌクレオチド類似化合物を合成し、それらの性質について明らかにしている。

第3章では、核酸塩基の一つであるアデニンを主鎖構成成分とするカチオン型環状化合物の合成法を見だし、生成環状化合物の構造を明らかにし、また核酸との間の異常に大きい相互作用について検討している。

第4章では、静電的相互作用のもとにおける核酸塩基間の相互作用について、第1章ならびに第2章で得られた新規化合物であるカチオン性モノヌクレオチド類似化合物およびカチオン性ポリヌクレオチド類似化合物、ならびに各種のイオン性核酸類似化合物を用いて核酸塩基間相互作用の模様を明らかにしている。99種に及ぶ相互作用系の検討の結果、核酸類似化合物が高分子化合物の場合はそのイオンの種類が重要な意味をもつこと、すなわち、カチオン性の場合には核酸塩基間のスタッキング、アニオン性の場合には相補的な相互作用が支配的であることを明らかにしている。

第5章では、第4章の結果を一般化するため、一般の高分子電解質のイオン場における核酸塩基間の相互作用について、上記各種核酸類似化合物を用いて検討を行い、カチオン場ではスタッキングが、アニオン場では相補的な相互作用が顕著であることを認め、第4章の結果がイオンの環境効果によるものである

ことを確めた。ただし、空間的構造上有利な条件では、それが優先し、カチオン場といえども相補的相互作用が起りうることを示した。

第2編は、3章からなり、第1編で明らかになった核酸塩基の特異的相互作用の純化学的鑄型合成への応用によるオリゴヌクレオチドの合成、ならびに高分子触媒の鑄型性能について研究した結果を取めている。

第1章は、カチオン性ポリヌクレオチド類似化合物のヌクレオチドとの強い相互作用ならびに空間的構造上の有利性を活用し、架橋構造のカチオン性ポリヌクレオチド類似化合物、すなわちアデニンを側鎖にもつ架橋ポリ(4-ビニルピリジン)を鑄型分子に用い、ヌクレオチドのアフィニティ・クロマトグラフィーおよびヌクレオチドの縮合によるオリゴヌクレオチドの合成を行い、44%ならびに59%に達する選択率で鑄型分子の核酸塩基と相補的な核酸塩基をもつヌクレオチドが生成体に取り込まれることを明らかにしている。

第2章では、有機溶媒に可溶のカチオン性ポリヌクレオチド類似化合物、すなわちアデニンあるいはウラシルを側鎖にもつコポリ(4-ビニルピリジン-スチレン)を鑄型分子に用い、ヌクレオチドの縮合によるオリゴヌクレオチドの鑄型合成を行ない、それぞれ79%あるいは51%に達する選択率で、鑄型分子の核酸塩基と相補的な核酸塩基をもつヌクレオチドがオリゴマーに取り込まれることを明らかにしている。

第3章では、エステル型ヌクレオチド誘導体の分解的縮合反応を低分子型ならびに高分子型イミダゾール触媒を用いて行い、触媒基の高分子化による活性座の鎖状連続効果につき研究し、高分子触媒の鑄型性能に関する新しい概念を提出している。

論文審査の結果の要旨

分子の特異的相互作用を利用した選択的合成のうち、定序配列体の化学合成は、生体内情報伝達現象として理解される核酸やたんぱく等の生体内合成に関連する未開拓かつ重要な分野と考えられる。また、近年になって、核酸化学は、遺伝子工学なる新しい工学分野にまで発展しようとしている。このような状況にかんがみ、著者は、核酸の化学合成のうち、その基礎となるオリゴヌクレオチドの純化学的鑄型合成をその研究の対象に選んだ。そのためには、まず、核酸塩基間の特異的相互作用を明らかにすることが先決とされた。

著者の化学的鑄型合成では、従来行われている酵素的合成における鑄型分子に代って、二、三のイオン性核酸類似化合物が用いられた。そこでまず、一連の新規なカチオン性核酸類似化合物を合成し、それらと核酸およびアニオン性核酸類似化合物との間の相互作用を検討して、両者間の静電的相互作用の重要性を明確にした。

これら相互作用の検討の過程において、著者は、新しい興味ある事実を見いだしている。すなわち、核酸塩基間の相互作用における特異性を認め、それが高分子によって形成されるイオン場の種類に依存することを明らかにした。それを一般的に検討した結果、高分子カチオン場は核酸塩基間のスタッキング相互作用に寄与し、一方、高分子アニオン場は相補的な核酸塩基間の相互作用を助長することを結論した。また、イオン性ポリアミノ酸からなる高分子イオン場では、相補的な核酸塩基間の相互作用への寄与が大

きいことを認めた。これらの結果は、一連の新規なカチオン性核酸塩基類似化合物をもってはじめて明らかにし得たもので、生体内における核酸の機能発現の機構に新たな示唆を与えるものといえる。

モノヌクレオチドの化学反応系では、核酸塩基をもつカチオン性高分子が鋳型分子として考慮の対象になるが、著者は、その際高分子カチオンであっても空間的あるいは溶媒との相互作用のうえで有利な条件を具える場合には、鋳型分子として働くことを認めた。このような知見をもとに、化学的にも安定な人工の核酸類似化合物であるカチオン性ポリヌクレオチド類似化合物を合成し、それらを鋳型分子に用いてヌクレオチドの縮合によるオリゴヌクレオチドの鋳型合成に成功した。これは、人工の鋳型分子を用いる最初の選択合成である。その選択率は79%に及び、この値は生体内合成のそれにはいまだ遠いが、定序性をもつオリゴヌクレオチドの純化学的鋳型合成の可能性を実証したものといえる。

さらに、ヌクレオチドのエステルを用い、イミダゾールならびに含イミダゾール高分子触媒によるエステル交換型重合を行い、高分子側鎖のイミダゾールの触媒性能をしらべ、活性座の鎖状配列の効果を指摘した。

また、核酸塩基を主鎖成分とする新規な環状の化合物の容易な合成法を見だし、生成物が核酸ときわめて強い相互作用を示すことを明らかにした。

以上の内容を含む本論文は、核酸のもつ基本的機能である核酸塩基の相互作用の模様について、主としてイオン場の効果という観点から究明し、その応用として、はじめてかなりの選択性をもってオリゴヌクレオチドの純化学的鋳型合成を実行し、定序配列をもつオリゴヌクレオチドの化学的鋳型合成の可能性を示したもので、学術上のみならず実際上も貢献するところが大きい。

よって、本論文は工学博士の学位論文として価値あるものと認める。