

氏名	森 山 圭
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博甲第2374号
学位授与の日付	平成14年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	両義的塩基対形成による正確な遺伝情報伝達の阻害と その応用に関する研究
論文審査委員	教授 篠田 純男 教授 土屋 友房 教授 綿矢 有佑

学位論文内容の要旨

複製，転写，翻訳といった遺伝情報の伝達はATおよびGCの1対1の塩基対形成によってその正確さが保たれている。筆者は，顕著な両義的性質を持つ塩基アナログPを用い，この遺伝情報伝達過程の正確さに対して両義的塩基対形成能を持つ塩基アナログの介在が及ぼす影響について研究した。Pのデオキシリボヌクレオシド，dPは*Escherichia coli*に対してAT-to-GCおよびGC-to-ATの突然変異を誘発するが，このメカニズムを明らかにするため，dPのトリリン酸化体，dPTPがDNA polymeraseによってどのように認識されるかを調べた。その結果，dPTPは鋳型のAおよびGに対して取り込まれることがわかった。また，鋳型のPに対してはdATPとdGTPが取り込まれ，これらのことからdPの突然変異誘発メカニズムは複製時の正確さを低下させることによるものであることが明らかになった。さらに，Pのリボヌクレオシド5'トリリン酸，PTPはT3およびT7によってCTPおよびUTPの代わりとして取り込まれ，ここでもP塩基の両義的性質が反映したのとなっていた。独特のstem loop構造を持つHIV-1 TAR RNAにP塩基を導入すると，高次構造の変化によりTatタンパク質との結合活性は低下することがわかった。これらのことから，両義的な塩基対形成能を持つNTPアナログが転写の際に取り込まれると，翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を変化させるだけでなく，機能性RNA分子の機能にも影響することが考えられた。両義的な塩基対形成能を持つNTPアナログはRNAウイルスに選択的に突然変異を誘発することが考えられるが，これが原因でウイルスの増殖が阻害される可能性がある。*In vitro*でレトロウイルスの複製を模倣した系においてPTPは予想通り高頻度に突然変異を誘発した。新たに合成したNTPアナログ，KTPとPTPはどちらも抗HIV-1活性を持つことがわかり，選択的突然変異誘発という新たな作用メカニズムの抗HIV-1薬の開発につながるものと期待された。

論文審査結果の要旨

核酸を構成する塩基のアデニン (A) とチミン (T) , グアニン (G) とシトシン (C) の間で構成される塩基対は遺伝情報の伝達の基本であり, その正確さにより正確な自己複製が行われている。しかし, 複数の塩基に対合し得る塩基アナログ (両義的アナログ) が介在すると遺伝情報の伝達に乱れを生じて突然変異が誘発される。学位申請者はA, G双方に対合し得る塩基アナログ, 6H,8H-3,4-dihydropyrimido[4,5-*c*][1,2]oxazin-7-one (P) を両義的アナログのモデル化合物として用い, 遺伝情報伝達過程における両義的な塩基対形成が生体を与える影響を, 広範に検討し, 医薬品開発への応用を目指した。

まず, *Escherichia coli*の系でP塩基を持つ2'-デオキシリボヌクレオシド (dP) のDNA複製過程における影響を調べた。その結果dPTPは鋳型のAおよびGの双方に取り込まれ, また鋳型のPに対してはdATPとdGTPが取り込まれて両義的性質を反映する結果が得られた。また, P塩基を持つリボヌクレオシドの転写における影響について調べると, T3およびT7ファージの系でRNA polymeraseはPTPをCTPおよびUTPの代わりとして利用し, 両義的性質が示された。このような両義的塩基アナログがHIVを含むレトロウイルスなどのRNAウイルスに取り込まれれば致命的に突然変異頻度を高めて治療薬への応用の道が開けると考えて抗HIV-1活性を調べると, PTPは既に知られているddCに近い活性を示した。未だ基礎的な段階ではあるが貴重な情報であり, 学位審査委員会は博士の学位に値するものと判断した。