

氏名	北松 瑞生
授与した学位	博士
専攻分野の名称	工学
学位授与番号	博乙第4062号
学位授与の日付	平成17年 9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文の題目	Conformationally-Restricted Peptide Nucleic Acids with Pyrrolidine Rings in the Main Chains (ピロリジン環を主鎖に含むコンホメーション的に制約された ペプチド核酸)
論文審査委員	教授 宍戸 昌彦 教授 大森 齊 教授 山田 秀徳

学位論文内容の要旨

In this thesis, Synthesis and hybridization behavior of new types of conformationally-restricted peptide nucleic acid that consist of δ -amino acids carrying nucleobases on the pyrrolidine rings and ether linkages in the main chain (pyrrolidine-based oxy-peptide nucleic acids = POPNAs) are described. Present thesis consists of five chapters. **Chapter 1** describes general introduction of peptide nucleic acids. In **Chapter 2**, synthesis of POPNA monomers that could be linked together to form POPNA oligomers and preparation of their oligopeptides are described. In **Chapter 3**, hybridization behavior of the POPNA with the complementary DNA and RNA are discussed. Thermodynamic analysis was given on the melting curves of the duplex. In **Chapter 4**, fluorescence detection of POPNA-DNA hybrids using a cyanine dye is described. Finally, these works are summarized in **Chapter 5**.

POPNA is an improved version of the Nielsen-type PNA and OPNA. The author wishes that the POPNA will find vast applications in the field of medicinal and general biochemistry.

論文審査結果の要旨

本研究は主鎖にピロリジン環をもつ新規ペプチド核酸の合成と、天然の核酸との対合形成について論じたものである。ペプチド核酸はペプチド主鎖を持ち、核酸塩基を側鎖に持つ合成高分子であり、その最初のプロトタイプは1991年にNielsenらによって発表された。ペプチド核酸が天然の核酸以上に強く核酸と対合することが示されて以来、多くの研究者によってその改良型が発表されてきた。しかしなお決定的なものは見出されていない。種々の改良PNAの中でとくに水溶性や3重鎖形成の防止などに優れているものとして岡山大学で開発されたOxy-PNA(OPNA)があげられる。OPNAは主鎖のエーテル結合により水溶性がNielsen型PNAより優れており、またDNAとの対合がON/OFF的に進行するという大きな特徴を持っている。しかしOPNAはRNAとの対合性が悪いのでさらなる改良が必要とされていた。本論文ではOPNAを基本骨格とし、主鎖にピロリジン環を導入したペプチド核酸(POPNA)を新規に合成している。その目的はピロリジン環によって主鎖および側鎖のコンホメーションを制約し、核酸との対合に適したコンホメーションをあらかじめ与えておくことにある。このとき、ピロリジン環の2個の不斉炭素の存在により合計4種類の立体異性体が存在することを利用して、それらの異性体中からもっとも核酸との対合に適したものを選ぶことを基本方針としている。

本論文第2章ではこれら4種類のPOPNAの合成について述べ、第3章ではそれらとDNAやRNAとの対合について調べている。その結果、DNAとの対合にはcis-L体、RNAとの対合にはtrans-L体をもっとも適していることを見出した。とくにOPNAが不得意だったRNAとの対合について、その安定性を大きく向上させることに成功している。

本論文第4章ではPOPNAとDNAとの相補対形成が、特定の蛍光色素を添加するだけで高感度に検出できることを報告している。これはPOPNAが簡便な遺伝子診断に使用できる可能性を示しており、きわめて興味深い結果である。以上のように、本論文では医療や診断に実用可能な新規ペプチド核酸を見出すとともに簡便な配列検出法を開発しており、工学的にきわめて価値の高いものである。よって博士(工学)の学位にふさわしいものと認められる。