

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	谷口 陽祐
研究機関名	九州大学
所属部署名	大学院薬学研究院
役職名	准教授
研究課題名	非天然核酸による損傷 DNA シーケンシング技術の創成
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

本研究課題では、遺伝子の情報を蓄えている DNA の傷の一つである、酸化損傷塩基を認識可能な人工核酸を合成し、これまで誰も成し得なかった「損傷核酸の損傷 DNA シーケンシング技術」の創成を行うことを目的としている。

当該年度の研究成果として、まず DNA 中の酸化損傷塩基の一つである、8-oxo-dG を認識可能な人工核酸の開発を、これまでのプリン骨格を有する誘導体の成果を基本にして新規に設計し、化学合成を行った。プリン骨格の 2 位にハロゲン原子を有する誘導体の合成はフェノキサジン環を連結する反応がうまく進行せずに目的化合物を得ることができなかった。また、以前の人工核酸の合成で成功してた菌頭反応にて連結を試みたが、この反応も全く進行しなかった。そこで、リンカー部位のみを菌頭反応にて連結した後に光延反応にてフェノキサジン部位の連結を試みたが、今度は光延反応が進行しなかった。一方で、プリン骨格の窒素原子を炭素原子に変換した異なる人工核酸誘導体であるデアザ体の合成には成功したため、トリリンサン体に誘導して、ポリメラーゼを使用したプライマー鎖一塩基伸長反応にて認識能の評価を行った。その結果、市販のポリメラーゼを用いた場合では、鋳型鎖にチミジンを含む配列の相補的な位置にのみ取り込まれることが明らかになった。そこで、種々のポリメラーゼを用いて検討を行った結果、ある酵素を用いたときに、鋳型鎖に 8-oxo-dG の相補的な位置に人工核酸が取り込まれることを明らかにした。

また、 γ 位修飾 dNTP の合成においては、 γ アミド dNTP の合成を参考にして、アンモニア水の代わりに水硫化ナトリウム水溶液を用いて γ 位のチオ化を試みたが、反応は進行せずに目的の化合物を得ることはできなかった。