

審査の結果の要旨

氏名 古畑 隆史

本学位請求論文「単分子伝導度計測に基づく高精度な核酸配列決定の実現に向けた高導電性核酸塩基の設計に関する研究」は、デオキシリボ核酸 (DNA) の高速配列解析を実現する量子シーケンシング技術の高精度化に向け、核酸塩基の単分子導電性を決定する物理化学的性質の評価と、化学反応・酵素反応を介した核酸塩基の単分子導電性の人為的制御に向けた戦略を提案するものである。

第一章では、生体における遺伝情報担体である DNA の配列解析の意義と、その技術開発の歴史を概説している。その後、現在広く普及しているサンガー法、および第二世代シーケンシング技術が抱える問題点を克服し得る、一分子 DNA 解析技術の重要性について述べている。中でも、DNA 配列の大規模並列解析に高い適合性を持つ量子シーケンシング技術に着目し、近年の動向について述べている。また、本技術では核酸塩基の導電性が類似しているために、現状では塩基の識別精度が十分でないことを問題点として指摘している。

第二章では、核酸塩基の導電性に影響する要素として、核酸塩基の分子軌道の中で軌道準位が最も金のフェルミ準位に近い最高被占軌道 (HOMO) に着目し、その検証について述べられている。類似した化学構造でありながら、異なる HOMO 準位を持つ核酸塩基群の導電性を計測した結果、核酸塩基の導電性が、その HOMO 準位と金のフェルミ準位との差に相関することを見出している。この結果を受け、天然核酸塩基と比較して高い HOMO 準位を持つ 7-deaza-2'-deoxyadenosine (dzdA) に着目し、2'-deoxyadenosine (dA) に変わる遺伝情報担体としての応用を検討した。dzdA の示す高い導電性により、天然四塩基からなる DNA 配列の解析と比較して、より精度の高い遺伝情報の読み出しが可能であると示した。dzdA はポリメラーゼによる複製反応において dA の代替として機能するため、本戦略は生物のゲノム解析にも適用可能であると期待される。

第三章では、第二章で得られた知見を元に、量子シーケンシングによる核酸塩基の修飾検出に向けた戦略を提案している。具体的には、特定の修飾塩基と選択的に反応し、その HOMO 準位を大きく変化させる化学反応を利用し、修飾塩基と天然塩基との識別を容易にする戦略を提案している。この概念を実証す

るため、重要な酸化ストレス産物の一つである 5-formyl-2'-deoxyuridine (5fdU) と反応し、より HOMO 準位の高い 5-(2-benzimidazolyl)-2'-deoxyuridine (BzIm-dU) 構造を与えると期待される 1,2-phenylenediamine 誘導体に着目した。1,2-phenylenediamine 誘導体は、5fdU とほぼ定量的に反応し、benzimidazole 構造へと変換される。この生成物はその HOMO 準位から予測された通り、天然塩基と比較して高い導電性を示し、天然塩基との識別が容易となることが実証されている。化学反応により特定の修飾塩基を高導電性の構造へ変換する本戦略のコンセプトは、他の修飾核酸の解析への応用も期待できる。

第四章では、核酸塩基の導電性に影響する要素として、金電極と核酸塩基の相互作用に焦点を当て、高導電性核酸塩基の新たな設計戦略について述べている。シアノ基、エチニル基、アミノ基といった金電極と強く相互作用する官能基を C5 位に導入した 2'-deoxyuridine (dU) 誘導体をモデル化合物として設計し、これらの導電性を評価している。その結果、エチニル基を導入した 5-ethynyl-2'-deoxyadenosine (EtdU) が非常に高い導電性を示すことを見出している。また、計測される導電性の平均値のみならず、その分散も核酸塩基の構造によって変化し得ることに着目し、これら二変数を利用した機械学習により、天然四塩基と EtdU の高精度な識別が可能であることも実証している。

以上の研究を通じて、単分子導電性を決定する核酸塩基の物理化学的性質について体系的に評価を行い、量子シーケンシングにおける配列解析精度を向上する新たな化学的アプローチを提案している。本論文は、萌芽期にある量子シーケンシングの実現に向けた重要な学術的知見を提供するものであり、博士(工学)の学位請求論文として合格と認められる。