

様式 9

論文審査結果の要旨

報告番号	甲創 第 65 号	氏名	和田 知也
審査委員	主 査 大高 章		
	副 査 南川 典昭		
	副 査 山田 健一		

学位論文題目

siRNA-Ago2 間の相互作用様式解明に向けた標的捕捉型ケミカルプローブの開発研究

審査結果の要旨

RNA 干渉効果を誘起する siRNA 医薬品は、配列を適切に設計することであらゆる疾患の治療が期待できる。しかし siRNA 医薬品に不可欠な化学修飾残基の導入様式については体系化されておらず、開発研究の中でトライアンドエラーが繰り返されている。この問題点を解決するためには、siRNA とタンパク質の相互作用様式を解析することが必須である。論文提出者は、この問題点を、光刺激によって標的を捕捉可能なケミカルプローブを開発することで解決することを計画した。

まず、光反応性基の導入位置ならびに構造を種々検討し、7-デアザアデニン環の 7 位と、アデニン環の 2 位に、アルキル基を介してジアジリン基を導入した 2 種のケミカルプローブの合成に成功した。さらにこれらケミカルプローブが、光照射によって期待通り反応性の高いカルベン種を発生することをスクレオシドレベルで明らかにした。そこで続いて、これらケミカルプローブを様々な位置に導入した siRNA を合成し、まず Tm 値や CD スペクトルを測定し、ケミカルプローブ導入による熱的安定性や構造変化は小さいことを確認した。さらに、それら siRNA を用いて遺伝子発現抑制効果を評価し、ケミカルプローブ導入が RNAi 効果にも大きく影響しないこと、またケミカルプローブ導入 siRNA でも光照射によってカルベン種が発生するも確認した。これにより標的捕捉型ケミカルプローブの開発に成功した。

以上の研究は、核酸医薬品開発の基礎研究に大きく貢献することが期待され、本論文を博士論文として適当であると認めた。