

## 論文審査結果の要旨

報告番号	甲 創 第 7 号	氏 名	田良島 典子
審査委員	主 査	大高 章	
	副 査	南川 典昭	
	副 査	山崎 尚志	

## 学位論文題目

化学修飾核酸の酵素認識に基づく遺伝子発現抑制デバイスの創製

## 審査結果の要旨

RNA 干渉 (RNAi) 機構による遺伝子発現抑制法は、アンメットメディカルニーズを満たす新たな創薬手法として大きな期待がよせられている。この RNAi 機構による遺伝子発現抑制法として、1) 化学合成した siRNA を用いる方法と、2) shRNA 発現プラスミドを用いる方法が知られている。このうち、後者の方法はたとえ1分子でもプラスミドを細胞核内に導入できれば、理論的には shRNA が恒常的に発現するため RNAi 効果の持続性が期待できる。しかし、その一方で巨大なプラスミドを細胞核内に移行させることの難しさに加え、自然免疫賦活作用を如何に抑えるかなどの問題点を有している。そこで、プラスミド DNA の長所を活かしつつ、その欠点を回避できる手法として論文提出者は、**intelligent shRNA expression device (iRed)**を考案した。

この iRed は、2'-デオキシ-4'-チオヌクレオシド三リン酸体存在下で PCR を行なうことで、プラスミドからのダウンサイジングと化学修飾の導入を一気に行なうことができ、これにより効果的な RNAi の発現と自然免疫応答の回避を実現できた。さらに論文提出者は、iRed の効率化をめざし、第二世代環状型 iRed の調製法にも着手した。これを実現するために、まずワトソン-クリック塩基対に次ぐ、第三番目の人工塩基対の創製を検討した。その結果、4本の水素結合により塩基対を形成する  $\text{Im}^{\text{NN}}:\text{NaO}^{\text{O}}$  塩基対を開発し、これが A:T ならびに G:C ペアと干渉せず、選択的に PCR において増幅されることを見出した。この塩基対とクリックケミストリーを組み合わせることで、環状型 iRed の調製法を確立した。この研究成果は、核酸医薬品創製に貢献することが期待できる。

以上の理由により、本論文を博士論文として適当であると認めた。