




論文審査結果の要旨

報告番号	甲 創 第 62 号	氏 名	太田 雅士
審査委員	主 査 大高 章		
	副 査 南川 典昭		
	副 査 佐野 茂樹		

学位論文題目

4'-セレノ RNA の化学合成と性質解析および RNA 干渉法への応用

審査結果の要旨

近年、抗体医薬品に続く新しい創薬モダリティとして核酸医薬品に高い期待が寄せられている。この戦略を成功させるためには、核酸分子の化学修飾は必要不可欠であり、これまでに様々な化学修飾核酸分子の開発が行われている。論文提出者の所属研究室でも、これまでに糖部フラノース環の酸素原子を硫黄原子に置換した 4'-チオ核酸類の合成と核酸医薬品開発に向けた基礎研究が行われてきた。

論文提出者は、その硫黄原子を、さらに同族元素のセレン原子に置換した 4'-セレノ RNA の開発に取り組んだ。まずヌクレオシドユニットの合成については、4'-セレノ糖の効率的合成と不安定なセレノキシド体を経由しない one-pot Pummerer 様反応を開発し、4 種類の 4'-セレノリボヌクレオシドの合成を達成した。さらにそれらからなる完全修飾の 4'-セレノ RNA の合成に初めて成功した。続いて、4'-セレノ RNA の性質を、既知の化学修飾 RNA と比較しながら解析した。その結果、4'-セレノ RNA は RNA との二本鎖形成能では 4'-チオ RNA に劣るものの、ヌクレアーゼ抵抗性については 4'-チオ RNA を遥かに凌駕し、最も安定な化学修飾 RNA の一つである 2'-OMeRNA とほぼ同程度であることを明らかにした。さらに、4'-セレノ RNA は 2'位水酸基を有するにもかかわらず高いエンドヌクレアーゼ抵抗性を示すことも明らかとし、その理由を X 線結晶解析により考察した。最後に、4'-セレノ RNA の核酸医薬分子としての性能を評価する目的で、siRNA への導入を種々検討し、on-target 効果を増強し、off-target 効果を減弱可能な化学修飾様式を示した。

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。