

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 呂 方杰 (LYU Fangjie)

論 文 題 目 Enhancement of Antisense Oligonucleotide Functionality
through Conjugation with Reactive Functional Groups

(反応性官能基の導入によるアンチセンス核酸の機能向上)

論文審査担当者

主 査 名古屋大学大学院理学研究科 教授 博士(薬学) 阿部 洋

委 員 名古屋大学大学院理学研究科 教授 博士(工学) 荘司 長三

委 員 名古屋大学大学院創薬研究科 准教授 博士(薬学) 兒玉 哲也

委 員 名古屋大学大学院理学研究科 准教授 博士(薬学) 木村 康明

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

本研究は、アンチセンス DNA を主体とするオリゴヌクレオチド治療薬が直面するデリバリーと遺伝子サイレンシング活動の障壁を克服するための新しいアプローチを提案し、実証しています。この課題は、現代医学において重要な位置を占めるが、その実用化にはいくつかの技術的障壁が存在していました。申請者は、生体適合性のある反応性機能基をアンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)に結合させることによって、これらの障壁を効果的に克服する方法を開発しました。このアプローチは、細胞内取り込み、生物学的安定性、遺伝子サイレンシング効率の各面で ASO の機能性を大幅に向上させ、その治療潜在性を高めるものです。

第 1 章では、新しいアンチセンスオリゴヌクレオチドの開発において、細胞内デリバリーグループを有する分岐型に焦点を当てています。特に、従来の直線型ジスルフィドモイエティを使用する第一世代のメンブレンペネトラブルオリゴヌクレオチド(MPON)と対照的に、反応性を高めるために、環状ジスルフィド、すなわちリポ酸を探索しています。この新しい方法は、以前の研究で遭遇した合成と分離の問題を解決するだけでなく、より柔軟な設計オプションを提供し、アンチセンスアプリケーションの可能性を広げています。

また第 2 章では、細胞内デリバリー可能な ASO の様々な構造誘導体について構造活性相関研究を行い、活性に重要な構造を見出した。また、ASO 核酸の新たな投与形態として、リポフェクション試薬と MPON の組み合わせについて検討を行い、天然型の ASO を 3 倍近くの活性向上を見出した。これは MPON を用いた新たな投与形態であり、今後の様々な応用展開につながる重要な発見である。

第 3 章では、トポロジカル mRNA キャプチャアンチセンスオリゴヌクレオチドの開発に取り組みました。この研究は、伝統的な化学修飾を超えた新しいアプローチを提案しており、特に第 3 章で紹介されたトポロジカル複合体形成(TCF)戦略は、遺伝子サイレンシングの可能性を大幅に高めるものです。

申請者の研究は、オリゴヌクレオチド治療薬の分野において、分子設計と合成方法の両面から顕著な貢献をしています。細胞膜透過性と活性の両面で、既存方法に対する明確な優位性を示し、この分野の研究と実践に新たな方向性を提供しています。特に、トポロジカル mRNA キャプチャによる新しい遺伝子サイレンシング方法は、オリゴヌクレオチド治療薬の設計と開発において、新たなパラダイムを確立する可能性を持っています。

以上の成果は、核酸医薬の研究領域に大きな影響を与えるものと見込まれます。核酸医薬は遺伝子レベルでの疾患治療に大きなポテンシャルを有しており、申請者の研究はその有効性向上に資する分子設計指針を明らかにしました。さらなる研究と開発を通じて、このアプローチが臨床応用へと進化することを期待しています。総じて、申請者の博士論文は、オリゴヌクレオチド治療薬の分野における技術的障壁を克服するための新しいアプローチを提案し、その有効性を実証しています。これらの成果は、疾患治療の新たな方向性を提示するものであり、申請者の博士学位授与に値すると考えます。

また申請者は、博士論文審査会でのプレゼンテーションを通じて、博士号付与に相応しい専門性を示しました。プレゼンテーションは論理的に構成され、研究の目的、過程、および成果が明確に伝えられました。特に、オリゴヌクレオチド治療薬に対する新しいアプローチの開発における革新性が強調されました。質疑応答のセクションでは、申請者は専門的な知識に基づいた回答を提示し、研究への理解と熱意を示しました。また、評価委員および聴衆からの質問に対しても、総じて相応しいを行いました。

以上の理由により、申請者は博士(理学)の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。