

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 14906 号
------	---------------

氏 名 佐藤 史経

論 文 題 目

A study on the development of chemically modified acyclic nucleic acids for next generation oligonucleotide therapeutics
(次世代型核酸医薬基盤の構築に向けた修飾型非環状型人工核酸の開発に関する研究)

論文審査担当者

主査	名古屋大学	工学研究科	教授	浅沼 浩之
委員	神戸薬科大学	薬学研究科	教授	神谷 由紀子
委員	名古屋大学	工学研究科	教授	村上 裕
委員	名古屋大学	理学研究科	教授	田中 健太郎

論文審査の結果の要旨

佐藤史経君提出の論文「A study on the development of chemically modified acyclic nucleic acids for next generation oligonucleotide therapeutics (次世代型核酸医薬基盤の構築に向けた修飾型非環状型人工核酸の開発に関する研究)」は、非環状型人工核酸であるSNA, L- α TNAを用いた核酸医薬の一つであるアンチセンス核酸を開発する際の問題点について論じ、その問題点を解決する手法とその効果を明らかにしている。全4章で構成されており、各章の概要は以下の通りである。

第1章では、本研究に関連する研究背景について紹介している。はじめに核酸(DNAやRNA)の機能と上市されている核酸医薬やその核酸医薬に用いられている人工核酸について紹介し、しばしば用いられる人工核酸の課題を細かに述べている。その後、人工核酸SNA, L- α TNAの特徴を記し、核酸医薬へ応用した場合に考えられるメリットについて述べている。続いて、特に臨床的意義の大きいmiR-21を阻害する核酸医薬の開発が実現されていない理由が従来型的人工核酸にあることを記し、SNA, L- α TNAからなるmiR-21阻害核酸の開発に取り組んだ経緯について説明されている。

第2章では、SNAやL- α TNAを用いたmiR-21を標的とした核酸医薬(Anti miR-21)の活性とその問題点について述べている。SNAやL- α TNAからなるAnti miR-21は、全く活性を示さないことが活性評価実験から示され、その原因が、miR-21の配列そのものと、SNAやL- α TNAの高い自己親和性にあることを記している。SNAやL- α TNAはRNAと安定に二重鎖を形成できる一方で、安定なホモ二重鎖を形成するため、標的配列に自己相補的になる配列が含まれている場合には、SNAやL- α TNAからなるAnti miR-21がホモ二重鎖などを安定に形成し、活性を示さなくなることについて議論されている。これはSNAやL- α TNAを核酸医薬への応用する場合、汎用性に制限があるということを示した重要な知見である。

第3章では、SNAやL- α TNAのホモ二重鎖形成を抑制し得る人工核酸塩基対2,6-ジアミノプリン(D)と2-チオウラシル(sU)をSNAやL- α TNAに導入する手法を開発したことについて述べられている。まず、DNAや人工核酸のD, sUのホスホロアミダイトモノマーの設計のSNAやL- α TNAへの適用可能性について述べ、SNAやL- α TNAのD, sUホスホロアミダイトモノマーの設計には独自設計が必要であることが議論されている。様々な設計が検討されており、各々ホスホロアミダイト法にて核酸が合成できるかということについて詳細に検討されている。最終的にp-Acetoxybenzyl-sU, BisPac-DのSNAやL- α TNAアミダイトモノマーの設計・合成を達成し、従来のホスホロアミダイト法に適用可能であることが示されている。本手法は、SNAやL- α TNAを核酸医薬へ応用する場合の汎用性を拡充する重要な技術である。

第4章では、D, sUをSNAやL- α TNAに導入することで、SNAやL- α TNAからなるAnti miR-21の高次構造形成が抑制され且つmiR-21阻害活性が劇的に向上することが示されている。本章では、D, sUを用いたSNAやL- α TNAからなるAnti miR-21の配列設計が理論的になされ、理論通り活性を向上させたことが記されている。また、担癌モデルマウスにおけるAnti miR-21の抗腫瘍活性を実施しており、SNAからなるAnti miR-21が活性を示さなかったことが記されているが、その原因が担癌モデルマウスでの実験ではがん組織へのAnti miR-21のデリバリー方法が問題となることが議論されている。この議論をもとに、トランスフェクション試薬やDDSシステムとの併用の必要性について述べられており、トランスフェクション試薬を用いることで若干ながら抗腫瘍活性が向上することが示されている。この結果は、SNAやL- α TNAを用いた核酸医薬を癌治療へ適用する際にDDSシステムが必要になる可能性を示唆する有用な知見である。

以上のように本論文ではSNAやL- α TNAからなるAnti miR-21の設計や担癌モデルマウスへの適用における問題点を明らかにしている。そして、問題点を解決すべく人工核酸塩基対を導入する手法を開発し、DDSを併用することで抗腫瘍活性を向上させられることを実証している。これらの技術並びに得られた結果は、SNAやL- α TNAからなる様々な核酸医薬開発を実現するために非常に重要な技術・知見であり、核酸医薬開発の発展に寄与するところが大きいと判断できる。よって、本論文の提出者である佐藤史経君は博士(工学)の学位を受けるに十分な資格があると判断した。