

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	核酸医薬開発に有用な塩基部保護ウリジン誘導体および分岐RNAの効率的合成法に関する研究
Title(English)	
著者(和文)	田胡信広
Author(English)	Nobuhiro Tago
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10081号, 授与年月日:2016年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:清尾 康志,湯浅 英哉,一瀬 宏,相澤 康則,大窪 章寛,関根 光雄
Citation(English)	Degree:, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10081号, Conferred date:2016/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名		田胡信広	
論文審査 審査員		氏 名	職 名		氏 名	職 名
	主査	清尾康志	准教授		大窪章寛	准教授
	審査員	湯浅英哉	教授	審査員	関根光雄	名誉教授
		一瀬 宏	教授			
		相澤康則	講師			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「核酸医薬開発に有用な塩基部保護ウリジン誘導体および分岐 RNA の効率的合成法に関する研究」と題し、序章と 2 章から構成されている。

序章では核酸医薬に必要なターゲット親和性やヌクレアーゼ耐性の問題を解決するために化学修飾が施された人工核酸が有用であることを説明し、特に糖部 2' 位に修飾を有する人工核酸は、現在 FDA により承認されている核酸医薬にも利用されるなど有用性が高いことを述べている。また、これら人工核酸の問題点として、その合成に伴う高い製造コストが問題となることを述べている。さらに、2' 修飾核酸の一種である分岐 RNA を用いた筋萎縮性側索硬化症(ALS)治療法について説明し、分岐 RNA 合成法の開発が ALS 治療に重要であることを述べている。

第 1 章「マイクロフローシステムを利用した二相系ウリジン塩基部アシル化反応の検討」では、マイクロフロー反応と二相系反応を組み合わせて 2' 位修飾ヌクレオシドの合成中間体を合成する手法について述べている。3',5' 水酸基を 1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル基で保護したウリジン塩基部に対する、二相系反応を用いたベンゾイル基の導入反応について種々の反応条件を検討したところ、多孔質素材として HPLC ガードカラムを導入したマイクロフローシステムを用いたところ反応率が向上したことを述べている。具体的には、HPLC ガードカラムを導入しないマイクロフローシステムでは、60%程度の収率が得られる条件において、HPLC ガードカラムを導入すると収率が 20%程度向上すると報告している。さらに、この反応をベンゾイル基だけでなくイソブチリル基などの他のアシル基の導入反応についても同様に適用し、その有用性について述べている。また、本マイクロフローシステムを用いて長時間送液をすることで化合物を大量に合成する方法について検討し、一時間程度送液し 70%の単離収率でベンゾイル体を得ることに成功したが、これ以上の長時間送液には、送液を安定に行うためのポンプの構造の工夫など更なる装置の改良が必要であることを報告している。

第 2 章「ALS 治療を目指した Dbr1 阻害剤の合成」では、生体内でスプライシングの副生成物として生じるリアット RNA のアナログである分岐 RNA の、ALS 治療薬としての応用を目指し研究を行った結果について報告している。まず、生体内でリアット RNA を分解する脱分岐酵素(Dbr1)の発現を阻害したモデルマウスにおいて、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の毒性タンパク質である TDP-43 の毒性が低減できるという過去の報告を説明し、その理由がリアット RNA が細胞質中に蓄積して TDP-43 と結合するためであるという仮説について述べている。そこで、Dbr1 の働きを化学的に合成したリアット RNA のアナログで阻害することで、ALS 治療法となり得るという独自の着想について説明し、生体内で不安定なホスホジエステル結合をホスホロアミデート結合に置換する分子設計について述べている。この分子設計に基づき 2'-アミノアデノシンの 2'アミノ基からグアノシンがホスホロアミデート結合を介して分岐した 2'N-bRNA およびアデノシンの 2'水酸基から 5'-アミノグアノシンがホスホロアミデート結合を介して分岐した 5'N-bRNA の合成を検討したことについて述べている。2'N-bRNA の合成において 2'アミノ基の保護基を検討し、Fmoc 基が適していたことについて報告している。また、合成した 2'N-bRNA の Dbr1 に対する阻害能を評価し、2'N-bRNA は、Dbr1 により分解されるものの、ホスホジエステル結合を介して分岐した分岐 RNA に比べて分解速度は非常に遅く、Dbr1 の阻害剤として利用できること、ならびにその半阻害濃度は約 40 nM であったことを述べている。さらに、5'N-bRNA の合成についても、アデノシン 2'-ホスホロアミダイトおよび、5'水酸基をアミノ基に置換したグアノシン 3'-ホスホロアミダイトを用いて検討した結果、5'N-bRNA の合成反応は進行したものの、生成した化合物が陰イオン交換 HPLC での精製中および-30℃での保存中に分解されることがわかり、Dbr1 に対する性質評価を行うに十分な安定性は有していなかったことを述べている。

以上を要するに、本論文は 2' 修飾核酸の合成中間体の新規マイクロフロー合成法および分岐 RNA の合成法を開発し、後者に関してはその Dbr1 阻害活性を明らかにしたものであり、理学的貢献するところが大きい。よって本論文は博士(理学)の学位論文として十分な価値があるものと認められる。