

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	2'-O-アルキルカルバモイルエチル核酸の効率的合成法ならびに標的RNA結合能とヌクレアーゼ耐性の研究
Title(English)	
著者(和文)	岸村智太
Author(English)	Tomohiro Kishimura
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11894号, 授与年月日:2021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,大窪 章寛,秦 猛志
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11894号, Conferred date:2021/3/26, 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

(博士課程)

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	岸村 智太	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	清尾 康志	准教授	秦 猛志	准教授
	審査員	湯浅 英哉	教授		
		一瀬 宏	教授		
大窪 章寛		准教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「2'-O-アルキルカルバモイルエチル核酸の効率的合成法ならびに標的 RNA 結合能とヌクレアーゼ耐性の研究」と題し、序論、第一章、第二章、総括より構成されている。

序論では核酸の塩基対形成や高次構造形成について概説し、それら機能を改良するために核酸の化学修飾が重要であることを述べている。また、化学修飾された核酸分子の応用技術として、マイクロアレイ法、ナノ構造体、核酸医薬について言及し、中でも核酸医薬が人類の健康のために重要であることを述べている。さらに核酸医薬のうちアンチセンス核酸について、最近の開発動向と問題点を概説し、特に生体内の核酸分解酵素に対する耐性や体内動態を改善することのできる多様な化学修飾核酸の必要性について述べている。そして、これら問題を解決するための化学修飾核酸として 2'-O-アルキルカルバモイルエチル核酸が有用であることを述べている。

第一章「カルバモイルエチル型修飾をもつ核酸の効率的合成法の開発」では、現在までに報告されている 2'-O-アルキルカルバモイルエチル核酸の合成法を概説し、この方法を多様な化学修飾を有する人工核酸の合成に適用する場合の問題点について述べている。すなわち、従来の方法では修飾基を導入してから核酸合成に用いるためのホスホロアミダイト化合物に変換するまでに三工程から四工程を要することを指摘し、合成経路を改良することの必要性について述べている。また、従来のカルバモイル基構築反応では、活性化されたカルボン酸と求核性の低いアミンを反応させる際に収率が低下することを指摘し、カルバモイル基構築反応の改良も必要であると述べている。そして、これら考察を踏まえた新たな合成経路およびカルバモイル基構築反応について述べている。

カルバモイル基構築反応の改良として、ヌクレオシドの新規ベンジルエステル体を経由し、ベンジル基の接触還元による脱保護に続き、縮合剤とアミンを用いた縮合反応を行うことで種々のアミンを効率よくカルボン酸と反応させてカルバモイル基を構築する方法を開発している。また、合成経路の改良としては、上記ベンジルエステル体の 5' 水酸基を 4,4'-ジメトキシトリチル基で保護し、3' 水酸基が遊離の状態で行うことで、カルバモイル基を構築した後に一工程でホスホロアミダイト化合物に変換できることを述べている。そして、これらの改良法を用いることにより、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、オクチルなどの多様なアルキル基を有する 2'-O-アルキルカルバモイルエチル核酸の合成が可能になったことを述べている。

第二章「アルキルカルバモイルエチル型修飾を持つオリゴヌクレオチドの性質」では、種々の 2'-O-アルキルカルバモイルエチル基を有するオリゴヌクレオチドを合成し、脂溶性、相補的な配列をもつ RNA との二重鎖形成能、核酸分解酵素に対する耐性など、アンチセンス核酸として必要な性質を調べた結果について述べている。まず、第一章で合成法を報告した六種類のホスホロアミダイト化合物を用いたオリゴヌクレオチドの合成を検討し、2'-O-アルキルカルバモイルエチル基を一箇所もしくは三箇所に導入した結果について述べている。

続いて、合成したオリゴヌクレオチドの脂溶性を逆相高速液体クロマトグラフィーの保持時間を用いて評価し、アルキル基の構造を変えることでオリゴヌクレオチドの脂溶性を制御できることを示している。また、合成したオリゴヌクレオチドと相補的な配列をもつ RNA との二重鎖形成能を UV-熱融解曲線から得られる融解温度を用いて評価し、アルキル基の構造に関わらず、ほぼ一定の融解温度を示す興味深い性質を報告している。さらに、この二重鎖形成能については二重鎖形成に伴う標準エンタルピー変化と標準エントロピー変化を UV-融解曲線から算出し、エンタルピーとエントロピーが補償的に変化することで一定の融解曲線を与えたことを報告している。

また、オリゴチミジル酸の 3' 末端付近に 2'-O-アルキルカルバモイルエチル基を導入することにより、核酸分解酵素である蛇毒ホスホジエステラーゼ I に対する耐性が高まることを報告している。最後に、円偏二色性分光法や分子動力学法を用いて合成したオリゴヌクレオチドの立体構造を解析し、上記性質について構造化学的見地から考察している。

総括では第一章、第二章の内容を総括している。

以上を要するに、本論文はアンチセンス核酸としての有用性が期待される 2'-O-アルキルカルバモイルエチル核酸の効率的合成法を開発しそれらの性質について明らかにしたものであり、理学的に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。