

氏名 嘉村 匠人

主論文審査の要旨

本学位論文は、RNA アプタマーを利用してタンパク質タンパク質間相互作用 (PPI) を制御した研究結果、細胞内 mRNA 上に構築される RNA G-quadruplex (RGq) を網羅的に探査する手法の開発に関する研究結果、Staple 核酸と名付けた短鎖核酸を利用した新規核酸医薬の開発に関する研究成果を記述したものである。以下、それぞれについて記す。

1. RNA アプタマーを利用して PPI を制御する研究結果

ヒトは約 30,000 種のタンパク質から構成されていると言われる。さらに近年、これらのたんぱく質は個々に機能を発揮しているのではなく複数のタンパク質が PPI を介した複合体形成により複雑な機能を制御していることが明らかにされつつある。

しかし一方で、これらの厳密に制御することが可能な分子はあまり開発されておらず、今後の PPI 研究を加速する上でも PPI 制御分子の開発手法を提供することは非常に意義深い。本論文においては RNA アプタマーを利用して PPI 作用面に結合することが可能な分子を汎用性高く見出す手法を開発し、その機能評価を行なった。

2. 細胞内 mRNA 上に構築される RGq を網羅的に探査する手法の開発に関する研究結果

近年細胞内で構築される RNA の高次構造が複雑な生体内反応を制御していることが明らかにされ、大きな注目が集まっている。その中でも RGq は試験管レベルの検討においては細胞内で最も硬く安定である構造であることが解明され、細胞内においてもタンパク質翻訳反応を制御する因子になっている可能性が示唆されている。しかし一方で、どの遺伝子のどの位置で RGq が構築されているのかという疑問に答える汎用性の高い RGq 探索手法は開発されていない。そこで本論文においては RGq 選択的結合分子 RGB-1 を利用した RGq 網羅的探索手法を開発し、その研究成果について報告した。

3. Staple 核酸と名付けた短鎖核酸を利用した新規核酸医薬の開発に関する研究成果

近年の爆発的な遺伝配列解析技術の向上により、希少疾患と区分される病気の原因が遺伝子変異に基づくものであることが次々と明らかになってきている。しかし従来のタンパク質標的型小分子医薬品ではこれらの疾病に対する対応が不十分で、事実その創薬開発は全く進んでいない現状にある。本論文においては Staple 核酸と名付けた日本発の新規核酸医薬を開発し、肺動脈性高血圧症の原因遺伝子として知られている TRPC6 を標的とした核酸医薬開発に関する研究結果を報告した。

以上の成果は 2 報の学術誌に公表済みである。また、国際会議、国内学会での多くの発表を経て研究者としての十分な経験を積んでいる。以上の結果より、研究指導委員会では本論文が学位を授与する内容を有するものと判断した。

最終試験の結果の要旨

審査委員会は学位論文提出者に対して、当該論文の内容および関連分野について口頭により試験を行った。その結果、当該分野および関連分野に対して十分な知識と理解度を示

し、研究遂行能力を有していると認めた。また、英語学力に関しては、自ら執筆した英文による論文に加え、海外で行われた国際会議での発表経験も有しており、十分な能力を有するものと判断される。また、論文提出者は博士後期課程より日本学術振興会の特別研究員に選抜され、自身の研究費を得て研究を積極的に推進した実績を持つ。

以上の結果により、出願者は本専攻における学位審査基準を満足しており、最終試験を合格と判断した。

審査委員	工学専攻物質生命化学教育プログラム	教授	井原 敏博
審査委員	工学専攻物質生命化学教育プログラム	教授	新留 琢郎
審査委員	工学専攻物質生命化学教育プログラム	准教授	勝田 陽介
審査委員	工学専攻物質生命化学教育プログラム	教授	國武 雅司