

審査結果の要旨

氏名 池田 豊

申請者である池田豊君は博士課程において新規核酸アナログ及び非天然アミノ酸の合成及びそれらの応用に関する研究を行った。これらの研究は修飾核酸及び非天然のアミノ酸を用いることにより DNA やタンパク質などの巨大分子を分子レベルで解析、及び開発することを目指したものである。

その研究背景として、まず、近年注目をされている RNA 干渉による遺伝子発現制御システムがある。この遺伝子発現制御システムを遺伝子治療に応用するにはそれらの遺伝子を発現する DNA を細胞内に効率良く導入する必要がある。安全性とコストの面を考慮すると非ウイルス系の発現システムがベクターシステムの構築が望まれる。非ウイルス系のベクターを用いる際はプラスミド DNA を用いるのが主な手法であるが、プラスミド DNA はサイズが大きく非分裂細胞においては核膜をほとんど通過しないということが知られている。このことから同君は DNA の末端に核移行シグナルを結合させて運ぶことにした。核移行シグナルによって核膜通過を促進させようとする試みはシステムは以前からあるが、共有結合させているのは DNA 合成機で合成できるような短い DNA の修飾であり、長い DNA にペプチドやタンパク質などの生理活性を有する分子を部位特異的に共有結合させる簡便な手法がこれまでにない。そこで同君は長い DNA を部位特異的に共有結合修飾する新規の手法を世界で初めて開発した。この手法は DNA の 3'末端をマレイミドで修飾する手法であり、チオール基を持つ様々な化合物と高い収率で共有結合をすることが可能であり、極めて応用性の高い研究である。

また同君はタンパク質中で酸・塩基反応や構造変化などで大きな役割を果たしているヒスチジンに注目し、そのアナログを合成した。今回同君が合成したヒスチジンアナログは天然のヒスチジンよりも酸性の強い性質を持つ新規化合物である。同君が大腸菌を用いてタンパク質中に取り込ませたところ、非常に効率良く取り込みを確認することが出来た。大腸菌を用いて導入することが可能なことから、今回同君が合成した新規非天然のアミノ酸を含むタンパク質が大量に合成できることが可能になった。

上記に記したように同君は新規の核酸及びアミノ酸を合成する能力に長け、またそれらを生物学的に応用しようとする研究を行ってきた。有機合成化学から遺伝子工学まで幅広い知識と技術を習得したと考えられる。これらの成果は、何を研究対象とすべきか判断する力、その対象にに適した実験系を注意深く組み立てて実行する力と技術、また研究を展開させていくうえで必要な情報収集力、考察力、想像力を同君が同君が有していることを端的に示している。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。