

審査の結果の要旨

氏名 施云

ポストゲノムの時代を迎えた今日、遺伝子治療や遺伝子工学の分野において、RNAを位置選択的に切断する手法は重要である。

本研究では、RNAを狙った位置で効率的に切断するために、“基質の活性化を利用した位置選択的なRNA切断法”を開発した。アクリジン修飾DNAが、相補的なRNAと二重鎖を形成すると、アクリジン分子はその正面のRNA塩基の5'側のリン酸ジエステル結合を活性化する。従って、RNA切断触媒（例えばlanthanideイオン）を系中に加えると、アクリジンにより活性化されたRNA部位のみが切断される。しかし、これまで、生理条件（pH 8）でRNAを加水分解するのに10数時間を要した。本論文では、切断活性の向上を研究目的とし、主に(1)アクリジンをDNAに導入するためのアクリジンモノマーの構造、(2)配位子分子をDNAに導入するための配位子モノマーの構造の2点について検討を行った。

1. アクリジンモノマーの構造の最適化

D-またはL-threoninolを出発原料として、アクリジンのキラルモノマーを合成した。それを用いて、キラルなアクリジンDNAコンジュゲートを構築し、モノマーの構造（リンカーの根元の立体配置とリンカーの側鎖の長さ）とアクリジンのRNA活性化能との関係を系統的に検討した。その結果、リンカーの根元の立体配置がLであり、側鎖のメチレン基の数が3である時に、活性が最大となることを見出した。さらに、構造をこのようにして最適化したキラルリンカーにRNA活性化能の大きなアクリジンを結合し、さらなる高活性を実現した。

2. 配位子モノマーの構造の最適化

アクリジンで活性化した部位の近傍に配位子を導入し、金属イオンを固定化することにより、さらにRNA切断効率を向上した。配位子モノマーの構造（リンカーの柔軟性、リンカーの根元の立体配置、リンカーの側鎖の長さ）とRNA切断効率の関係を明化した。その結果、根元の立体配置がDであり、側鎖のメチレン基の数が4のリンカーでイミノ二酢酸配位子をDNAに導入すると、RNA切断への加速効果が最大となることを見出した。

以上のように、本研究では、化学的手法を活用して、高活性な位置選択的RNA切断

分子を構築することに成功した。この成果は、バイオテクノロジーのみならず、生化学全般の発展に大いなる寄与をすることが期待される。

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。