

(様式7)

学位論文審査結果の要旨

氏名	中村 陽子
審査委員	委員長 _____ 松浦 和則 _____ 印 委員 _____ 齋本 博之 _____ 印 委員 _____ 伊福 伸介 _____ 印 委員 _____ 野上 敏材 _____ 印 委員 _____ _____ 印
論文題目	核酸を修飾した人工ウイルスキャプシドの創製に関する研究
審査結果の要旨	<p>球状ウイルスの外殻タンパク質集合体であるウイルスキャプシドは、キャプシド内部への機能性分子の導入や、外部表面への化学修飾を行うことで、薬物輸送材料やナノリアクター、ワクチンの足場材料などへの応用が盛んに研究されている。これまで、Tomato bushy stunt virus (TBSV)の骨格形成に関わっている 24 残基のβ-annulus ペプチド(INHVGGTG GAIMAPVAVTRQLVGS)が水中で自己集合することにより形成される 30-50 nm の人工ウイルスキャプシド構造を形成することが明らかとなっている。中村氏は、人工ウイルスキャプシドのさらなる多機能化を目指して、DNA による表面修飾、短鎖 DNA および mRNA の人工ウイルスキャプシドへの内包に関する以下の研究を行った。</p> <p>1) DNA を修飾した人工ウイルスキャプシドの創製</p> <p>DNA を表面修飾した人工ウイルスキャプシドを創製するために、表面に配向する C 末端側に DNA(dA₂₀, dT₂₀) を連結したβ-annulus ペプチドを設計・合成し、自己集合による 50 nm 程度のキャプシド構造形成を確認した。また、相補的な DNA の添加による凝集体形成が起こることなどから、表面に DNA を有する人工ウイルスキャプシドの創製を実証した。</p> <p>2) 人工ウイルスキャプシドへの短鎖 DNA の内包と還元による放出</p> <p>内部に配向する N 末端側にジスルフィド結合を介して短鎖 DNA を連結したβ-annulus ペプチドを設計・合成し、自己集合による 30-50 nm の粒径の球状集合体形成を確認した。また、これに還元剤を加えることで、短鎖 DNA を放出できることを明らかにした。</p> <p>3) 人工ウイルスキャプシドへの mRNA の内包</p> <p>内部に配向する N 末端側にジスルフィド結合を介して dT₂₀ を連結したβ-annulus ペプチドを設計・合成し、3'末端に Poly A テールを有する mRNA の内包を検討した。種々の条件検討の結果、mCherry mRNA を内包した人工ウイルスキャプシドの創製に成功し、新規 mRNA デリバリー技術を開拓した。</p> <p>以上、本論文はβ-annulus ペプチドの自己集合による人工ウイルスキャプシドに核酸分子を複合化する方法論を開拓したものであり、ペプチド化学・超分子化学の発展のみならず、薬物送達材料の開発に大きく寄与するものである。よって、博士(工学)を授与するに相応しい論文であると判定する。</p>