

(様式7)

学位論文審査結果の要旨

氏名	濱下 優介
審査委員	委員長 _____ 木瀬 直樹 _____ 印 委員 _____ 櫻井 敏彦 _____ 印 委員 _____ 河田 康志 _____ 印 委員 _____ 印 委員 _____ 印
論文題目	核酸医薬への応用を目指した inchworm 型ペプチド核酸の合成と機能評価
審査結果の要旨	<p>本論文は、遺伝子に現れる一塩基多型が引き起こす重篤な遺伝子変異性疾患の中でも、特に難治性がん疾患の治療法の確立を念頭に、生体内で一塩基変異を高度に認識する新規核酸分子（ポリエチレングリコール (PEG) の両末端にペプチド核酸 (PNA) を配した inchworm-type PNA-PEG conjugate (i-PPc) を提唱し、この i-PPc が塩基配列依存的に遺伝子の発現を抑制することを証明するとともに、難治性がん疾患の一つである KRAS 遺伝子変異性膵がん細胞に対する核酸医薬としての可能性について検討したものである。</p> <p>まず、ルシフェラーゼ遺伝子を標的とした i-PPc を合成し、相補鎖形成挙動における熱力学パラメータの算出ならびに in vitro での i-PPc によるルシフェラーゼ発現抑制効果を定量することで、1 塩基認識能における inchworm 構造の有用性と作用機序を証明している。この基礎的な知見を踏まえ、i-PPc による細胞内での遺伝子発現制御を目的として、9 残基のアルギニンからなる細胞膜透過シグナルペプチド (R₉) を中央部に配した i-PPc(R₉) を合成し、ルシフェラーゼを恒常発現する大腸がん細胞株に取り込ませたところ、ルシフェラーゼ遺伝子と相補性のある i-PPc(R₉) で最も効果的に発現を抑制することを明らかとした。以上の結果はいずれも核酸医薬としての i-PPc の有用性を示す結果であったため、当初の目的であった難治性がん疾患への展開が最終的にはかられている。ここでは、がん遺伝子である KRAS 遺伝子一塩基変異を標的とした i-PPc によるがん細胞の細胞死誘導について検討されており、膜透過シグナルペプチド (R₉) と i-PPc が生体内で分離する R₉-GFLG-i-PPc が新たに設計・合成され用いられている。特に難治性として認識されている 2 種のヒト膵臓腺がん細胞 (KRAS 遺伝子野生型 (BxPC-3 細胞)、変異型 (PANC-1 細胞; G12D) に対して i-PPc は塩基配列依存的にアポトーシスを誘導して細胞死を引き起こすことを明らかにした。また、生体内でのがん組織を模倣したスフェロイド化 BxPC-3 細胞に対しても同様の結果が得られており、生体への投薬効果が期待されることが記されている。</p> <p>以上、本論文は、新規核酸分子による遺伝子変異型難治性がん疾患の新たな治療戦略を開拓し、今後のがん治療の分野に大きく貢献するものであり、博士 (工学) の学位を授与されるにふさわしい論文であると認められる。</p>