



Title	ビスマス(III)錯体型RNA分解誘導剤の開発
Author(s)	花谷, 優太郎
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/93022
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏名 (花谷 優太朗)

論文題名

ビスマス(III)錯体型RNA分解誘導剤の開発

論文内容の要旨

創薬標的としてのタンパク質の枯渇が問題視される中、RNAは新たな創薬標的として大いに期待され、現在盛んに研究されている。従来のRNA創薬モダリティとしては、アンチセンスオリゴヌクレオチド(ASOs)やsiRNAといった核酸医薬が用いられてきた。しかし、核酸医薬は安定性や細胞膜透過性に乏しく、製剤化の工夫やドラッグデリバリー技術を必要とするなどの問題点がある。また、近年では、標的RNAに直接結合することでその機能を阻害する低分子化合物や、細胞内のRNA分解酵素であるRNase Lをリクルートすることによって標的RNAを分解するribonuclease targeting chimera (RIBOTAC) も報告されている。しかしながら、これらの分子は、標的RNAに対する親和性や選択性が不十分であること、また、RNA分解活性が細胞内環境に依存するため、必ずしも十分な薬理効果をもたらすわけでない。このような背景から、筆者は、標的RNAを化学的に分解する低分子型RNA分解誘導剤を新たなモダリティとして考案した(Figure 1)。この分子は、RNAを化学的に分解するRNA分解部位(RNA degradation inducer)と標的のRNAに対して結合するRNAバインダー部位、そして、それらをつなぐリンカー部位の3つの部位から構成され、標的RNAに結合するとそのRNAを分解することが期待される。本分子に用いるRNA分解部位には、RNAを構成するリン酸ジエステル結合を分解する金属錯体が有用と考えた。しかし、RNAのリン酸ジエステル結合を分解する既知の金属錯体は、RNA分解活性が不十分で生理条件下における反応性が極めて低い上、毒性を示す銅などの金属を用いていることから、創薬・ケミカルバイオロジー研究への応用がほとんど試みられていない。以上の背景から、RNA分解誘導剤の開発を将来的な目標とし、本研究では、RNA分解部位として応用可能な金属錯体の開発を目指した。

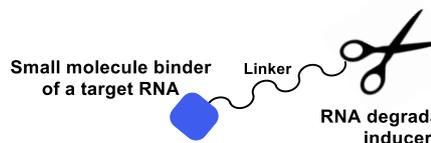


Figure 1. RNA degradation-targeting chimeras which consist of a metal complex as an RNA degradation inducer and a small molecule RNA binder.

生体内でRNA分解を行うRNA分解酵素RNase HやRibozymeでは、その活性に金属イオンが重要な役割を担っている。そこで、これらのRNA分解機構と、ルイス酸性・低毒性といった特性を持つ金属イオンに着目し、二核金属錯体をRNA分解部位として設計・合成した。合成した二核金属錯体のRNA分解活性について、2種類の核酸モデル基質を用いて評価したところ、生理的条件下で、高いRNA分解活性およびRNA/DNA選択性を示す新規二核ビスマス(III)錯体を見出した(Figure 2)。さらに、ランタノイドや遷移金属イオン錯体のRNA分解活性を比較したところ、見出した二核ビスマス(III)錯体の優位性が示された。また、単結晶X線構造解析や速度論解析を試みた結果、RNA構造に含まれるリン酸ジエステル結合に対して良好な結合活性を有すること、系内存在する複数の水分子を活性化し、リン酸ジエステル結合を効率的に加水分解することが示唆され、これらの相乗的な効果により、生理条件下でも良好なRNA分解活性を示すと考えられた。

以上のように、筆者は、高いRNA分解活性および選択性を示す二核ビスマス(III)錯体を見出すことに成功した。本錯体は、低分子型RNA分解誘導剤への応用が期待される。

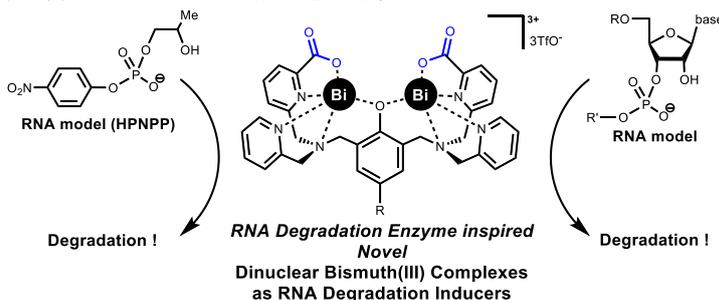


Figure 2. This work: Development of novel dinuclear complexes as RNA degradation inducers.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (花 谷 優 太 朗)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	鈴木 孝禎
	副 査	教授	中谷 和彦
	副 査	教授	梶原 康宏
	副 査	教授	高尾 敏文

論文審査の結果の要旨

創薬標的としてのタンパク質の枯渇が問題視される中、RNA は新たな創薬標的として大いに期待され、現在盛んに研究されている。従来の RNA 創薬モダリティとしては、アンチセンスオリゴヌクレオチドや siRNA といった核酸医薬が用いられてきた。しかし、核酸医薬は安定性や細胞膜透過性に乏しく、製剤化の工夫やドラッグデリバリー技術が必要とするなどの問題点がある。また、近年では、標的 RNA に直接結合することでその機能を阻害する低分子化合物や細胞内の RNA 分解酵素である RNase L をリクルートすることによって標的 RNA を分解する ribonuclease targeting chimer も報告されている。しかしながら、これらの分子は、標的 RNA に対する親和性や選択性が不十分であること、また、RNA 分解活性が細胞内環境に依存するため、必ずしも十分な薬理効果をもたらすわけではない。このような背景から、本研究では、標的 RNA を化学的に分解する低分子型 RNA 分解誘導剤を新たなモダリティとして考案した。この分子は、RNA を化学的に分解する RNA 分解部位と標的の RNA に対して結合する RNA バインダー部位、そして、それらをつなぐリンカー部位の 3 つの部位から構成され、標的 RNA に結合するとその RNA を分解することが期待される。本分子に用いる RNA 分解部位には、RNA を構成するリン酸ジエステル結合を分解する金属錯体が有用と考えた。しかし、RNA のリン酸ジエステル結合を分解する既知の金属錯体は、RNA 分解活性が不十分で生理条件下における反応性が極めて低い上、毒性を示す銅などの金属を用いていることから、創薬・ケミカルバイオロジー研究への応用がほとんど試みられていない。以上の背景から、RNA 分解誘導剤の開発を将来的な目標とし、本研究では、RNA 分解部位として応用可能な金属錯体の開発を目指した。

生体内で RNA 分解を行う RNA 分解酵素 RNase H や Ribozyme では、その活性に金属イオンが重要な役割を担っている。そこで、これらの RNA 分解機構と、ルイス酸性・低毒性といった特性を持つ金属イオンに着目し、二核金属錯体を RNA 分解部位として設計・合成した。合成した二核金属錯体の RNA 分解活性について、2 種類の核酸モデル基質を用いて評価したところ、生理的条件下で、高い RNA 分解活性および RNA/DNA 選択性を示す新規二核ビスマス(III)錯体を見出した。さらに、ランタノイドや遷移金属イオン錯体の RNA 分解活性を比較したところ、見出した二核ビスマス(III)錯体の優位性が示された。また、単結晶 X 線構造解析や速度論解析を試みた結果、RNA 構造に含まれるリン酸ジエステル結合に対して良好な結合活性を有すること、系内存在する複数の水分子を活性化し、リン酸ジエステル結合を効率的に加水分解することが示唆され、これらの相乗的な効果により、生理条件下でも良好な RNA 分解活性を示すと考えられた。

以上のように、高い RNA 分解活性および選択性を示す二核ビスマス(III)錯体を見出すことに成功した。本錯体は、低分子型 RNA 分解誘導剤への応用が期待される。

本研究は膨大な実験量に基づく新規かつ高活性な RNA 切断誘導剤開発研究であり、本専攻の博士論文研究に相応しい業績である。

よって、本論文は博士(理学)の学位論文として十分価値あるものと認める。