



Title	Immunostimulatory properties of CpG oligodeoxynucleotides forming monomeric guanine-quadruplex structure [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	TU Thi Tram, Anh
Citation	北海道大学. 博士(生命科学) 甲第14390号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/82013">http://hdl.handle.net/2115/82013</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	担当 : 理学部図書室
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	TU_Thi_Tram_An timer_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

# 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (生命科学) 氏名 TU Ti Tram Anh

審査担当者	主査	客員准教授	山崎 智彦
	副査	客員教授	花方 信孝
	副査	教授	出村 誠
	副査	教授	相沢 智康

## 学位論文題名

Immunostimulatory properties of CpG oligodeoxynucleotides  
forming monomeric guanine-quadruplex structure  
(単量体グアニン四重鎖構造を形成する  
CpG オリゴデオキシヌクレオチドの免疫活性化特性)

### 博士学位論文審査等の結果について (報告)

近年、ワクチンに抗原と共に添加されている免疫賦活物質であるアジュバントに関する研究が盛んに行われている。シトシン(C)-グアニン(G)の配列を有する一本鎖核酸である CpG オリゴデオキシヌクレオチド(CpG ODN)は自然免疫受容体の1つであるToll様受容体9に結合することで、細胞からのサイトカインを誘導し、免疫細胞を活性化させる。このことから CpG ODNはワクチン抗原分子と混合して接種することにより抗体の産出を促進させるアジュバントとして研究開発が進められている。従来の研究では、DNA 分解酵素により容易に分解される核酸分子安定性を改善させるため核酸骨格をホスホロチオエート化した修飾核酸が開発されてきた。しかしながら、修飾核酸は修飾に起因した生体内での副作用を引き起こす問題がある。

本論文は、安定性、免疫活性化能、安全性の3点に優れた免疫活性化 CpG ODNを開発するために、グアニン四重鎖(G4)構造を形成する核酸分子の安定性に着目し、G4構造を形成する CpG ODNを新規作成し、構造と免疫活性化特性の関係を解明することを目的とした。

G4構造のループ領域に CpG 配列を導入した核酸分子(G4-CpG ODN)を合成し、UV スペクトル解析、電気泳動解析、円偏光二色性(CD)解析を行った結果、設計した G4-CpG ODNは単量体であり、かつハイブリット構造(グアニン四重鎖構造で、ヌクレオチド主鎖の配向が3:1)を取ることが示された。設計した核酸は DNA 分解酵素に対する耐性が向上するだけでなく、細胞内への取込量が增大することを明らかとした。この相乗効果により、G4-CpG ODNは、免疫細胞からの抗体産出を誘導するサイトカインを高く誘導することを明らかとした。また、導入する CpG 配列と免疫活性化能の関係を明らかとし、配列の最適化を行った。さらなる安定化を目指し、G4構造に結合する合成リガンド分子ならびにリボソームとの G4-CpG ODNの複合体を形成させた。その結果、DNA 分解酵素に対する安定性が高く向上し、細胞からの免疫活性化の指標となるサイトカインと I 型インターフェロンの誘導をホスホロチオエート化した修飾核酸と同レベルまで向上させることを達成した。著者の研究により CpG ODNの問題点が解決され、今後、動物実験を経て、ワクチンアジュバントとしての利用が期待される。

これを要するに、著者は、CpG ODNの立体構造の免疫活性化機能に及ぼす影響の新知見を得たものであり、CpG ODNのワクチンアジュバントとしての応用への貢献するところ大なるものがある。よって著者は、北海道大学博士(生命科学)の学位を授与される資格あるものと認める。