

安野 貴幸 論文審査の要旨

論文題目 FAP 治療を企図した dendrimer/分岐 β -シクロデキストリン結合体に関する研究：遺伝子・siRNA キャリアおよびアミロイド線維形成抑制剤としての応用

審査内容

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) は、遺伝的変異が生じたトランスサイレチン (TTR) が不溶性のアミロイドを形成し、種々の臓器に沈着する遺伝性アミロイドーシスである。有効な治療法として肝移植が臨床応用されているが、高額な医療費およびドナー不足など様々な問題点を有する。これに代わる治療法の開発を目指し、遺伝子レベルおよびタンパク質レベルでの治療研究が行われているが、これらを組み合わせたものに関する報告は皆無である。一方、シクロデキストリン (CyDs) と Starburst[®] polyamidoamine (PAMAM) dendrimer (dendrimer) との結合体は、遺伝子および siRNA キャリアとしての有用性が報告されており、さらには dendrimer に関しては、タンパク質の凝集体形成抑制効果を示すことが報告されている。そこで、各種 CyDs の中で、タンパク質の凝集体形成抑制効果を有するグルクロニルグルコシル β -シクロデキストリン (GUG- β -CyD) に着目して dendrimer (G2) との結合体 (GUG- β -CDE (G2)) を新規に構築し、遺伝子および TTR siRNA (siTTR) キャリアならびに TTR アミロイド線維形成抑制剤としての有用性を評価した。各種 GUG- β -CyD 置換度 (DS) の GUG- β -CDEs (G2) のなかで、GUG- β -CDE (G2, DS 1.8) が、遺伝子および siTTR キャリアとしての有用性を示し、さらには優れた TTR アミロイド線維形成抑制効果を示したことから、FAP に対する遺伝子または siTTR を用いた効果および GUG- β -CDE (G2, DS 1.8) 自身のアミロイド線維形成抑制効果の二重作用による独創的かつ有効な FAP 治療薬の設計が期待できる。本研究で得られた知見は、新規 FAP 治療法を開発する上で有用な基礎的資料であり、博士論文に値するものと判断した。

審査委員	製剤設計学	教授	有馬 英俊
審査委員	薬剤情報分析学	教授	入江 徹美
審査委員	遺伝子機能応用学	教授	甲斐 広文
審査委員	創薬研究センター	准教授	藤田 美歌子

