

田原春 徹 論文審査の要旨

論文題目 シクロデキストリンを基盤とする超分子ポリマーの動的特性を活用した
ゲノム編集分子デリバリープラットフォームの構築

審査内容

ゲノム編集技術の最新技術である CRISPR-Cas9 システムは、遺伝性疾患の根本的な治療法として期待されている。本論文では、CRISPR-Cas9 システムを安全かつ高効率に導入できる非ウイルス性キャリアを構築した。まず、シクロデキストリンとポリアミドアミン dendrimer との複合体を合成し、本担体が CRISPR-Cas9 を発現する plasmid DNA ならびに Cas9/sgRNA 複合体 (Cas9 RNP) の細胞内導入用担体として一定の有効性を示すことを明らかにした。さらに、より有効性が高い Cas9 RNP 導入用担体の開発を企図して、アミノ化ポリロタキサン; amino-PRX) を構築した。Amino-PRX は、PRX 中の CyD の動的特性により、Cas9 RNP の構造や電荷分布を認識して変形する結果、従来のカチオン性ポリマーよりも Cas9 RNP と高効率に複合体を形成した。高機能化した amino-PRX (5th generation; 5G) は、Cas9 RNP と複合体を形成した後、細胞内環境変化を認知して多段階に変形し、Cas9 RNP の細胞内動態を制御する結果、Cas9 RNP を細胞核へ送達し、ゲノム編集を効率化した。加えて、amino-PRX (5G) は、Cas9 RNP に加え、核酸医薬、mRNA、タンパク質、Cas9 RNP とは別種のゲノム編集分子などの細胞内導入用担体としても有用であり、その導入効率や安全性は、市販の試薬よりも顕著に高いことが示された。また、PRX の可動性が、薬物との複合体形成に加え、標的指向化、すなわちリガンドおよび受容体間の相互作用を効率化することを明らかにした。その結果、全身投与後、肝臓あるいはがんを標的化した PRX と Cas9 RNP の複合体は、標的組織における *in vivo* ゲノム編集を誘導できることが示された。本研究で構築した動的特性を有する担体は、利便性と汎用性に優れることから、ゲノム編集分子を筆頭に、様々な創薬モダリティに対するデリバリープラットフォームとして期待される。本申請論文は博士 (薬科学) の学位授与に値するものと判断された。

審査委員 微生物薬学 教授 大槻 純男



審査委員 機器分析学 教授 小谷 俊介



審査委員 臨床薬物動態学 准教授 城野 博史



審査委員 学外専門家 准教授 庵原 大輔

