

井上 雅理 論文審査の要旨

論文題目 全身性および限局性アミロイドーシス治療を企図した分岐 β -シクロデキストリン修飾 dendriマー / short hairpin RNA 発現ベクター複合体の有用性評価

審査内容

本論文では、カチオン性 dendriマーとグルクロニルグルコシル- β -シクロデキストリン (GUG- β -CyD) との結合体 (CDE) と shRNA との複合体 (CDE/shRNA) を調製し、点変異型トランスサイレチン (TTR) のアミロイドーシスおよびアルツハイマー病 (AD) に対する CDE/shRNA の治療効果を評価することにより、多段階標的型の全身性および限局性アミロイドーシスの治療薬開発を目指した。詳細な検討結果より、CDE/shTTR は、TTR アミロイドーシスに対して、TTR 産生抑制、TTR アミロイド形成阻害およびアミロイドブレイクの三重効果を示すことで、*in vivo* において、TTR の沈着を阻害するのみならず、TTR 沈着量を減少させることが示唆された。また、CDE/shBACE1 は、TTR と同様に、 $A\beta$ に対する三重効果を示し、AD モデルマウスの認知機能の低下を防止したことから、AD 治療薬として有用であることが示唆された。本研究で得られた知見は、全身性および限局性アミロイドーシスの病態進行における各過程を多段階に阻害する新規アミロイドーシス治療法を開発する上で、有用な基礎的資料になりうるものであり、学位論文として相応しいものと判断した。

審査委員 生命分析化学 教授 森岡 弘志



審査委員 遺伝子機能応用学 准教授 首藤 剛



審査委員 微生物薬学 准教授 伊藤 慎悟

