

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 蛭 薙 智 紀

論 文 題 目

Selective suppression of polyglutamine-expanded protein  
by lipid nanoparticle-delivered siRNA targeting CAG expansions  
in the mouse CNS

(マウス中枢神経系における、CAGリピート延長を標的とした  
脂質ナノ粒子送達siRNAによるポリグルタミン伸長蛋白の選択的抑制)


論文審査担当者

名古屋大学教授


主 査 委員

山中 宏二   
名古屋大学教授

委員

木山 博資   
名古屋大学教授

委員

門松 健治   
名古屋大学教授

指導教授

勝野 雅央 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2





今回、CAG リピート延長を標的とした siRNA (CAG-siRNA) を新たに設計し、ポリグルタミン病の一つである球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) モデル細胞を用いて、同 siRNA がポリグルタミン伸長アンドロゲン受容体の発現を選択的に抑制することを確かめた。さらに、脂質ナノ粒子を用いて SBMA およびハンチントン病モデルマウスの中樞神経系に投与することで、同 siRNA が生体内においてもポリグルタミン伸長蛋白の発現を選択的に抑制することを示した。以上の結果より、CAG-siRNA が、ポリグルタミン病全体に共通する治療薬となる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究で用いた siRNA は正常な CAG リピート由来の野生型蛋白の発現を保ちながら、延長した CAG リピート由来のポリグルタミン伸長蛋白の発現を抑制することから、ハンチントン病や脊髄小脳変性症といった常染色体優性のポリグルタミン病が最適な治療対象になるものと考えられる。しかし X 染色体連鎖性の SBMA においても、ポリグルタミン伸長アンドロゲン受容体の発現を抑制することが可能なことから、同 siRNA により病態の進行を抑制できる可能性がある。
2. 本研究では CAG-siRNA を脂質ナノ粒子に抱合し、側脳室内に投与することでマウス脳への送達を可能とした。SBMA の治療標的である脳幹や脊髄への送達は今後の課題であるが、側脳室よりも下位の脳室への投与や、腰椎レベルでの髄腔内への投与により、siRNA を脳幹や脊髄に送達できる可能性がある。また脂質ナノ粒子の改良や、核酸自体の改良も中枢神経系における分布範囲を広げるための選択肢となる。
3. 今回核酸のデリバリーシステムとして使用した脂質ナノ粒子は、従来用いられてきたリポソームと比較し、安定性が高く、また様々な大きさの核酸を搭載できるといった利点を有するため、今後幅広く応用される可能性がある。
4. 現在のところポリグルタミン病に対して承認された核酸医薬はないが、盛んに研究が行われている。特にハンチントン病の原因遺伝子であるハンチンチンを標的としたアンチセンス核酸は、ヒト髄腔内への投与によりハンチンチンの発現を抑制することが示され、一定の安全性も確認されたため、現在第 3 相の臨床試験へと進んでいる。しかし、ここで用いられているアンチセンス核酸は正常なハンチンチンも同時にノックダウンすることから、長期の使用により神経毒性が生じることが懸念されている。それに対し、本研究で用いた CAG-siRNA は異常なポリグルタミン伸長蛋白を選択的に抑制することが可能であり、またポリグルタミン病全体に適応し得る利点があるものと考えられた。本研究はポリグルタミン病の治療法を開発する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	蛭薙智紀
試験担当者	主査	山中 宏二 	副査 <sub>1</sub>	木下 博資 
	副査 <sub>2</sub>	阿部 定治 	指導教授	勝野 雅央 
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. CAGリピート延長を標的としたsiRNAの対象とする疾患について</li> <li>2. siRNAの中樞神経系への投与経路について</li> <li>3. 脂質ナノ粒子の特性について</li> <li>4. ポリグルタミン病における核酸医薬品開発の現状について</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				