

(様式7)

## 学位論文審査結果の要旨

氏名	古川 寛人
審査委員	委員長 _____ 松浦 和則 _____ 印 委員 _____ 稲葉 央 _____ 印 委員 _____ 野上 敏材 _____ 印 委員 _____ 溝端 知宏 _____ 印
論文題目	<b>合成ペプチドと脂質からなるウイルスレプリカの創製と 細胞機能開拓に関する研究</b>
<p>審査結果の要旨</p> <p>インフルエンザウイルスやSARS-CoV-2などのエンベロープウイルスは、自身のゲノム核酸周辺を覆っているタンパク質集合体（キャプシド）の表面が脂質二分子膜からなるエンベロープで被覆されている。また、エンベロープ表面には宿主細胞への感染や出芽に関与する機能性膜タンパク質が提示されている。近年、エンベロープウイルスを模倣した脂質複合化ナノ粒子の構築が報告されているが、<b>合成ペプチドと脂質からなるウイルスレプリカの構築は未開拓</b>であった。一方、古川氏の所属研究室ではトマトブッシースタントウイルスの内部骨格形成に関与する24残基<math>\beta</math>-Annulusペプチド(INHVGGTGGAIMPVAVTRQLVGS)の自己集合により、直径30-50 nm程度の中空の人工ウイルスキャプシドの構築を報告している。また、<math>\beta</math>-AnnulusペプチドのC末端側がキャプシド外部、N末端側が内部に配向している特性を利用し、mRNAなどのゲスト分子の内包や、タンパク質・DNAアプタマーなどの機能性分子の表面修飾に成功している。古川氏は、<u><math>\beta</math>-Annulusペプチドからなる人工ウイルスキャプシドと脂質の複合化によりエンベロープウイルスを模倣したウイルスレプリカを構築し、膜タンパク質や抗原ペプチドの搭載による細胞認識性や抗体産生能などの機能性を付与することを検討し、以下の成果を得た。</u></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) アニオン性キャプシドとカチオン性脂質二分子膜との複合化による<b>エンベロープ型人工ウイルスキャプシドの構築に成功した</b></li><li>2) エンベロープ型キャプシドが<b>膜融合によりジャイアントリポソームや細胞内へ内部侵入することを見出した</b></li><li>3) 乳がん抗原ペプチドCH401と免疫賦活剤である脂質アジュバント<math>\alpha</math>-GalCerを提示した<b>ウイルスレプリカワクチンの構築に成功した</b></li><li>4) 膜タンパク質コネキシン(Cx43)を搭載したウイルスレプリカの構築及び<b>ギャップジャンクションを介した細胞への分子輸送に成功した</b></li><li>5) SARS-CoV-2の宿主細胞への感染に関与する<b>スパイクタンパク質を搭載したウイルスレプリカの構築に成功した</b></li></ol> <p>以上、本論文は合成ペプチドと脂質の複合化により、<u>人工的にウイルスレプリカを創製する方法論を開拓した</u>ものであり、ペプチド化学・超分子化学の発展のみならず、薬物送達材料の開発に大きく寄与するものである。よって、博士（工学）を授与するに相応しい論文であると判定する。</p>	