

110 神経細胞標的 mRNA デリバリーによる脳虚血性疾患治療

内田 智士

mRNA 導入は、新たな遺伝子治療の手法として注目されている。我々は、高分子ナノミセルに mRNA を搭載することで、脳脊髄液への投与において、安全かつ効率的に中枢神経系へ mRNA を送達できることを世界に先駆けて報告している。一方で、治療応用に向けて、患部にナノミセルが効率的に送達されることが必要である。そこで、本研究では、まず投与したナノミセルの組織分布を評価した。すると、ナノミセルは投与部位近傍に効率的に集積するだけでなく、離れた部位へも脳脊髄液を介して送達され、さらに脳組織深部まで浸透することが明らかとなった。さらに、脳由来神経栄養因子 (BDNF) の mRNA を用いて、一過性全脳虚血に伴う海馬 CA1 領域における神経細胞の細胞死抑制を試みた。ラットモデルに対して、mRNA を 2 回投与することにより BDNF タンパク質を 1 週間程度発現させたところ、ほぼ永続的に神経細胞死を抑制することに成功した。BDNF の持続発現は副作用の危険性もあるため、一過性発現が得られる mRNA 導入の特長を活かした戦略である。本研究では mRNA 搭載ナノミセルの疾患治療への有用性が示されたが、今後はナノミセルに神経細胞選択的な mRNA 送達といった機能を付与することで、より高度な治療法の構築を目指す。

mRNA 搭載ナノミセルを用いた一過性全脳虚血の治療戦略

