

審査の結果の要旨

氏名 赤木 大輔

新しい遺伝子デリバリーシステムとして、水溶性のポリエチレングリコール (poly(ethylene glycol); PEG) とカチオン性ブロックとを連結したブロック共重合体とプラスミド DNA により形成される高分子ナノミセル型遺伝子ベクター (polyplex micelle) がある。本研究は、この polyplex micelle のうち、高い遺伝子発現を得るためにエンドソームからベクターが脱出するための機構を付与した高分子ナノミセル型遺伝子ベクター (PEG-*b*-P[Asp(DET)] micelle) の血管内投与による血管壁への遺伝子導入を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 培養血管平滑筋細胞に対する遺伝子導入実験において遺伝子発現は、高分子ナノミセル型遺伝子ベクター(PEG-*b*-P[Asp(DET)] micelle)は一定の遺伝子発現を得ることを確認した。しかし、遺伝子発現の程度はP[Asp(DET)] polyplex や BPEI polyplex よりやや低かった。また、細胞毒性評価では高分子ナノミセル型遺伝子ベクター(PEG-*b*-P[Asp(DET)] micelle)はP[Asp(DET)] polyplex 及び BPEI polyplex と比べ低毒性であった。
2. アルブミン、血小板、赤血球との凝集実験では、高分子ナノミセル型遺伝子ベクター(PEG-*b*-P[Asp(DET)] micelle)は凝集を認めなかったが、P[Asp(DET)] polyplex と BPEI polyplex は凝集を示した。ミセルの血液構成成分との低い相互作用と抗血栓性が示唆された。
3. ウサギ頸動脈擦過モデルにおける遺伝子導入実験において、高分子ナノミセル型遺伝子ベクター(PEG-*b*-P[Asp(DET)] micelle)は、血管閉塞することなく高い遺伝子発現を得ることが可能であった。一方、P[Asp(DET)] polyplex や BPEI polyplex は高率で血管の血栓閉塞を認めた。血管内投与における遺伝子導入においては、遺伝子発現効率と毒性に加え、血液成分との相互作用が低いことが重要であることが示唆され、高分子ナノミセル型遺伝子ベクター(PEG-*b*-P[Asp(DET)] micelle)は動脈壁に対する遺伝子導入において有用であることが示唆された。

以上、本論文はこれまで具体的な有用性を示すことが困難であった、動脈硬化巣・外科手術支援をターゲットとし血管内投与を念頭に置いた非ウイルス遺伝子ベクター開発の分野において、高分子ナノミセル型遺伝子ベクター (PEG-*b*-P[Asp(DET)] micelle)が動脈壁に対し高い遺伝子発現能かつ高い生体適合性を有することを示したものであり、遺伝子治療の進歩のために重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値すると考えられる。