

[課程一2]

審査の結果の要旨

氏名 馬場 美雪

本研究は、生体適合性の高いポリマーを利用した薬物核酸送達システムの耳鼻咽喉科領域への応用について検討したものである。特に耳鼻咽喉科領域の感覚神経障害の予防と治療について有効性、生体毒性の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. モルモットにおけるシスプラチンの全身投与による濃度依存性の聴力障害が、ミセル化することによりほとんど生じなくなること、また有毛細胞の障害が軽減されることを示した。
2. シスプラチンのミセル化により、聴力障害を軽減できる機序として、シンクロトロン放射光蛍光 X 線分析(SR-XRF)を用いて、コルチ器内の白金分布がシスプラチン投与と比較して有意に減少することを示した。
3. 局所へのタンパク供給手段として、ゲノムに非特異的に挿入される危険性がなく、分裂能の低い細胞へも導入可能であるメッセンジャーRNA を用い、ミセル化して鼻腔内へ投与した。メッセンジャーRNA 単体では、導入効率が非常に低いが、ミセル化により鼻粘膜への導入効率を劇的に上昇させ、反復投与によりタンパク濃度が維持できることを示した。
4. 塩基修飾を行ったメッセンジャーRNA をミセル化することで、炎症反応惹起を抑制できることを示した。
5. 導入された mRNA が、鼻粘膜の上皮、および粘膜下組織に広く発現していることを示した。
6. ミセル化した BDNF (脳由来神経栄養因子) 発現 mRNA を、嗅覚障害モデルマウスへ鼻腔内投与し、嗅覚障害の早期回復効果、嗅上皮の再生促進効果があることを示した。

以上、本論文は生体適合性薬物核酸送達システムの耳鼻咽喉科領域、特に感覚神経障害である聴覚障害、嗅覚障害に対する有効性、生体毒性を明らかにした。

本研究はきわめて詳細かつ綿密な解析であり、全体として新規性は高く、重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。