

審査の結果の要旨

氏名 福島 雄大

本研究は有効な治療薬が存在しない蘇生後脳症に対する神経保護薬を開発するために、ナノミセル mRNA デリバリー技術による BDNF 発現 mRNA の神経保護効果をラット一過性全脳虚血後海馬遅発性神経細胞死モデルにおいて検証したものであり、下記の結果を得ている。

1. 生体適合性ポリマーであるポリエチレングリコール(PEG)と、カチオン性高分子 poly{N'-[N-(2-aminoethyl)-2-aminoethyl]aspartamide} (PAsp(DET))からなるブロック共重合体 PEG-PAsp(DET)を用いて、リポータータンパク質である分泌型ルシフェラーゼ *Gaussia luciferase*、及び脳由来神経栄養因子(BDNF)を発現する mRNA を側脳室内投与し、2 日間以上の持続的なタンパク質発現が得られることが示された。
2. 一過性全脳虚血直後、2 日後、4 日後の計 3 回 BDNF 発現 mRNA を PEG-PAsp(DET)を用いて側脳室内投与することで、虚血 6 日後の時点で、無虚血群比 60.7%の神経細胞の生存が得られた。これは *Luciferase(Luc)*発現 mRNA ナノミセル投与群での 5.09%に対し有意差をもって高い値であった。
3. 一過性全脳虚血後に PEG-PAsp(DET)を用いて投与された BDNF 発現 mRNA は、主にアストロサイトで翻訳されていることが示された。
4. PEG-PAsp(DET)を用いて、一過性全脳虚血後様々なタイミングで BDNF 発現 mRNA を単回投与したところ、虚血 48 時間後に投与することで、最も高い神経保護効果が得られることが示された。
5. 一過性全脳虚血 2 日後単回投与により得られた神経保護効果は長期経過により減弱したが、さらに虚血 5 日後に追加投与することで、長期の神経細胞生存が得られることが示された。これは BDNF 発現 mRNA ナノミセルが治療標的としている細胞死シグナルが一過性であることを示唆するものであると考えられる。
6. 一過性全脳虚血 2,5 日後の繰り返し投与による長期間の神経細胞生存効果は、Y 迷路試験による空間認知短期記憶力評価においても有効性が確認された。

以上、本論文はナノミセル mRNA デリバリー技術による BDNF 発現 mRNA が蘇生後脳症に対する神経保護薬として有効性が期待される薬剤であることを動物モデル実験において示した重要な科学的貢献であり、学位の授与に値するものと考えられる。