

本研究は生体適合性キャリアによる遺伝子治療の臨床応用を目指し、*in vivo* 応用の可能性を示すために、坐骨神経の圧挫によって作成された末梢神経損傷モデルマウスに対して pDNA や mRNA などの核酸を筋肉に対して導入することで、早期機能回復をもたらすことを試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 末梢神経損傷では、神経が麻痺している期間に生じる廃用のために最終的な機能回復が得られないことが多くある。生体適合性キャリアを用いて筋肥大をもたらすタンパク質である IGF-1 を直接投与しても生体内で速やかに分解されてしまう。これに対し、IGF-1 を長期に亘り持続発現する pDNA を筋肉に導入にすることにより、末梢神経損傷モデルマウスの大腿四頭筋および下腿三頭筋において、導入因子である IGF-1 と、IGF-1 の下流で発現する myogenin と myoD の発現が上昇した。これらのタンパク質の発現の上昇により、末梢神経損傷モデルマウスにおいて生じる筋萎縮が軽減された。さらに、運動機能と知覚の早期回復をもたらした。
2. pDNA を用いた遺伝子治療はタンパク質を長期に持続発現させることができるが、ホストゲノムへの挿入に伴う重篤な副作用が懸念されている。mRNA を用いた遺伝子治療は、ホストゲノムへの挿入がなく、生体内において持続的に治療用タンパク質を産生させる手段として有望であるが、mRNA が生体内で不安定であるとともに、mRNA は免疫原性をもつことから、その *in vivo* 応用は限られていた。生体適合性キャリアを用いた中枢神経への投与や鼻粘膜の投与で得られるタンパク質発現は最長でも 5 日であったが、生体適合性キャリアを用いて筋肉へ Luc 発現 mRNA を導入することにより、mRNA を分解から保護し、3 週に亘るタンパク質発現を得ることができた。また、免疫原性の問題も解決された。
3. 細胞質で翻訳される mRNA は pDNA を導入する遺伝子治療とは異なり核への移行が不要である。この性質を活かすことで、mRNA を用いた遺伝子治療は pDNA を用いた遺伝子治療よりも早期からの治療効果が得られることが期待される。生体適合性キャリアを用いて末梢神経損傷モデルマウスの筋肉に対して IGF-1 発現 mRNA を導入すると、IGF-1 発現 pDNA を導入した場合と比較して、導入因子である IGF-1 と、その下流で発現する myogenin と myoD、および筋肉の再生において発現が上昇する myomaker の発現が上昇するとともに、高い筋萎縮軽減効果と、早期からの機能回復が得られた。

以上、本論文では既存の末梢神経損傷モデルマウスにおいて、生体適合性キャリアを用いて核酸を筋肉に対して導入することで、早期機能回復が可能となることを示した。本論文で得られた、mRNA を用いた遺伝子治療の可能性についての知見は、pDNA を用いた場

合に危惧されるホストゲノムへの挿入に伴う副作用の問題と、mRNA の持つ不安定性と免疫原性の問題を克服し、将来の生体適合性キャリアの臨床応用に向けて新たな医療の可能性を提示するものである。したがって、学位の授与に値するものと考えられる。