

28CE-am05

多機能性エンベロップ型ナノ構造体の MPC ポリマー修飾による遺伝子発現活性上昇メカニズムの解明

○ 鶴川 真実¹, 秋田 英万¹, 増田 智也¹, 林 泰弘¹, 金野 智浩², 石原 一彦², 原島 秀吉¹(¹北大院薬, ²東大院工)

【目的】肝臓は生体の維持に必要な多岐にわたる生理機能を営んでおり、肝機能が低下した際には、重篤な症状を引き起こす。従来の薬物治療では根治の困難な様々な疾患に対して、遺伝子治療は極めて有用な治療法となると考えられる。当研究室では、遺伝子とポリカチオン凝集体を脂質エンベロップによって封入した多機能性エンベロップ型ナノ構造体(MEND)を開発した。MEND の脂質エンベロップにエンドソーム脱出因子である GALA と、マクロファージによる貪食を回避する効果があると報告されている(Moro T et al, Nat Mater.) MPC ポリマーを共に修飾することによって *in vivo* で遺伝子発現活性の上昇が認められている。この度、マウス肝プライマリー細胞において、MPC ポリマーを修飾することによって遺伝子発現活性が上昇することが判明したため、そのメカニズムについて細胞内動態の観点から検討した。

【方法】マウス肝プライマリー細胞に MPC 修飾 MEND を Transfection し、遺伝子発現活性の測定、核移行後遺伝子発現効率のリアルタイム PCR による定量、顕微鏡観察によるエンドソーム脱出効率および decoating 効率の評価を行った。

【結果および考察】GALA および MPC 修飾によって遺伝子発現活性は段階的に上昇し、MPC 修飾によって 100 倍上昇した。遺伝子発現活性を核移行量で除した核移行後遺伝子発現効率は MPC 修飾によって 10 倍程度上昇した。また、顕微鏡観察の結果、MPC 修飾による decoating 効率の上昇が示唆され、これが遺伝子発現の促進の一つのメカニズムであることが示唆される。