

29W-am06

R8 ペプチドを用いた肝臓への遺伝子送達システムの構築

○林 泰弘¹, 水野 諒一¹, Khalil IKRAMY¹, 原島 秀吉¹(¹北大院薬)

【目的】これまでに膜透過性ペプチドの 1 つであるオクタアルギニン (R8) 修飾 liposome は、修飾量依存的に肝臓に集積することを明らかにしている [Mudhakhir D et al. Drug Metab Pharmacokinet. 20(4);275-81 (2005)]. 本研究では、この R8 ペプチドを多機能性エンベロープ型ナノ構造体 (MEND) に修飾することで、肝臓への効率的な遺伝子デリバリーキャリアを開発することを目的とした。

【方法】pDNA の凝縮化剤としてポリエチレンジアミンを用いて負電荷、正電荷を有する凝縮化コア (負電荷コア、正電荷コア) を作成し、これらを R8-MEND に封入した。作成した R8-MEND をマウス尾静脈より投与し、6 時間後に肝臓の遺伝子発現活性を測定した。そして肝臓から核 DNA を分離して送達された pDNA 量を測定した。

【結果】負電荷コア、正電荷コアを封入した R8 修飾 MEND は肝臓で高い遺伝子発現が認められなかった。しかしながら、エンドソーム脱出因子である GALA を MEND に修飾した場合、負電荷コアを封入した R8-MEND のみ約 800 倍遺伝子発現活性が上昇した。肝臓の核に送達された pDNA 量は意外にもいずれのキャラクターで大きな違いは認められなかった。

【考察】負電荷コアを封入した R8-GALA-MEND で大きな遺伝子発現活性の上昇が見られた原因は、GALA 修飾により凝縮化コアが脂質から容易に解離しやすくなったこと、負電荷コアにすることでポリカチオンから pDNA が容易に解離しやすくなったこと、が組み合わさったためであると考えられる。