

## 28M-am03

経胆管投与を利用した膵臓ランゲルハンス氏島への核酸導入法の開発

○山田 勇磨<sup>1</sup>, 田端 麻衣<sup>1</sup>, 原島 秀吉<sup>1</sup> (<sup>1</sup>北大院薬)

膵臓ランゲルハンス島 (ラ氏島) に存在する膵  $\beta$  細胞は、細胞外グルコースに応答したインスリン分泌能を有し、血糖値の調節に重要な役割を担っている。膵  $\beta$  細胞の破壊・機能不全はインスリンの枯渇および分泌低下を招き、糖尿病発症の原因となる事が知られている。従って、糖尿病の根本治療には膵  $\beta$  細胞の保護・再生が必須であり、その治療戦略として核酸・遺伝子治療が期待されている。これまでに核酸導入を介した膵  $\beta$  細胞の保護・再生を可能としたという報告が *in vitro* 実験ではなされているが、*in vivo* へ応用したという例は非常に少ない。本研究では *in vivo* 応用が可能なラ氏島への核酸導入法の確立を目的とした。胆管は膵臓内部に存在する主膵管に分岐しており、胆管から薬液を投与する「経胆管投与」は膵臓への薬物導入を可能とする。我々は、本法が核酸の膵臓送達も可能にすると仮説を立て検証を進めた。はじめに、ルシフェラーゼ遺伝子をコードした pDNA (pLuc) を経胆管投与し、膵臓におけるルシフェラーゼ活性を測定した。その結果、膵臓で非常に高いルシフェラーゼ活性を確認し、他の臓器 (肝臓、脾臓、心臓、など) と比較して 1,000 倍以上高い値を示した。また pLuc を経胆管投与した際に、膵臓よりラ氏島を単離し、逆転写 PCR を利用して pLuc のコードするルシフェラーゼ mRNA を検出した。その結果、送達した pLuc の転写産物が検出され、胆管を介して投与された核酸はラ氏島まで到達したことが示唆された。また、経胆管投与時の毒性を評価するために、血清中のアラニンアミノトランスフェラーゼ (肝毒性指標)、総ビリルビン (胆管毒性指標)、アミラーゼ・リパーゼ (膵毒性指標) 濃度を測定したが顕著な毒性は観察されなかった。本研究成果は、経胆管投与によるラ氏島への核酸導入法の有用性を示すものであり、膵  $\beta$  細胞を標的とした新たなアプローチからの糖尿病治療・診断の一助となる事が期待される。