



Title	Effective transcatheter intracoronary delivery of mRNA-lipid nanoparticles targeting the heart
Author(s)	伴田, 一真
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105716
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	伴田 一真
論文題名 Title	Effective transcatheter intracoronary delivery of mRNA-lipid nanoparticles targeting the heart (経カテーテル冠動脈投与は心臓へのmRNA内包Lipid nanoparticle送達において有用である)
論文内容の要旨 〔目 的(Objective)〕 世界最多の死因である心筋梗塞の急性期には、機械的ストレスやホルモン因子により、梗塞領域のみならず非梗塞領域においても心筋細胞のアポトーシスや線維化が誘導される。これにより急性期に再灌流療法により梗塞領域が治療されても、慢性期には心機能障害が進行し、治療抵抗性の心不全へと移行し死に至る。従って、梗塞領域だけでなく非梗塞領域を含めた早期治療介入が望まれると同時に、臨床応用に際しては低侵襲性も求められる。メッセンジャーRNA (mRNA) は、心不全治療において革新的な治療戦略を提供しうる可能性を秘めており、脂質ナノ粒子 (Lipid nanoparticle: LNP) はmRNAの送達を可能とする確立されたキャリアである。しかしながら、心臓へのmRNA-LNPの効果的な投与経路は未だ確立されていない。本研究では、臨床的に低侵襲かつ汎用性の高い経カテーテル的選択的冠動脈内投与に着目し、正常ウサギ心臓において経カテーテル的冠動脈内投与 (IC)、経静脈投与 (IV)、および開胸下の心筋直接投与 (IM) によるmRNA-LNPの発現分布を比較検討した。さらに、ウサギ虚血再灌流 (I/R) モデルにおいて、各投与方法が送達効率および心筋組織分布に及ぼす影響を評価し、IC投与がI/R障害による心機能障害を軽減するかを検証した。 〔方法および結果 (Methods/Results)〕 まず、正常心臓に対する投与方法の違いによるmRNA発現分布を比較するため、白色ウサギ (3.0-3.5kg) に対しFirefly luciferase (FLuc) mRNA-LNP (25 µg/kg) をIV、IC、IMそれぞれの方法で投与した。投与4時間後に心臓を摘出し、<i>In vivo</i> imaging system (IVIS) および免疫組織化学的解析によりFLucの発現レベルと分布を評価した。続いて、I/R状態の心臓(開胸下に左冠動脈を結紮・再灌流にて作成)に同様の実験を施行し、各投与方法によるFLuc発現を比較した。最後に、投与方法の違いがI/R後の心機能に与える影響を調べるため、VEGF mRNA-LNP (25 µg/kg) を同様に投与し、2週間後の心機能を超音波検査と組織学的解析にて評価した。 正常ウサギにおいて、IV投与では心臓でのFLuc発現を認めなかったのに対し、IC投与群では心臓全体で発現を認め、IM投与群における局所的な高発現と同等の発現量であった。I/Rウサギでは、いずれの投与方法でも梗塞部位にFLucの発現が確認されが、非梗塞部位を含めた心臓全体でのFLucの発現量はIC投与群がIV投与群よりも有意に高く、IM投与群と同程度であった。組織学的解析では、IC投与群は梗塞領域に加え非梗塞領域部にも強いFLuc発現を示し、取り込み細胞解析では心筋細胞、内皮細胞、平滑筋細胞、線維芽細胞において発現が認められた。VEGF mRNA-LNP投与後のI/Rウサギでは、IVおよびIM投与群においても心機能障害の軽減が観察されたが、IC投与群において最も顕著な心機能障害軽減効果が認められた。組織学的解析では、IC投与群は梗塞サイズの縮小のみならず、境界領域および非梗塞領域の線維化も有意に抑制されていた。血管新生は全投与群で境界領域にて増加していたが、非梗塞領域ではIC投与群のみで有意な増加が認められた。 〔総 括(Conclusion)〕 本研究では、正常ウサギ心臓およびI/Rウサギ心臓を用い、FLuc mRNA内包LNPの心臓へのIV、IM、IC投与方法を比較検討した。IC投与では、従来IVおよびIM投与では困難であった非梗塞部心筋組織を含む広範囲の心筋組織への効率的なmRNA送達を可能にした。さらに、I/Rによる心機能障害はVEGF mRNA-LNP のIC投与が最も効果的に軽減させることを見出した。臨床的に低侵襲かつ汎用性の高いIC投与は、心臓に対するmRNA医薬の広範囲かつ効果的な送達する有望な投与方法であり、心疾患に対するmRNA治療薬の臨床応用推進に資する重要な知見を提供すると思われる。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 伴田 一真			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	宮川 繁 署名
	副 査	大阪大学教授	坂田 泰史 署名
	副 査	大阪大学教授	島津 研三 署名
論文審査の結果の要旨 本論文は、世界的に主要な死因である心筋梗塞後の心不全進展を抑える新たな治療法を目指し、メッセンジャーRNA (mRNA) を脂質ナノ粒子 (LNP) に封入して心臓へ送達する方法を検討したものである。従来の静脈内投与や心筋直接投与に加え、低侵襲かつ臨床応用可能性の高い経カテーテル的冠動脈内投与 (IC) の有効性をウサギモデルで比較検討した。その結果、IC投与は梗塞領域のみならず非梗塞領域を含む心筋全体に効率的にmRNAを届けことができ、さらに血管新生促進や線維化抑制を通じて虚血再灌流後の心機能障害を最も顕著に改善することが示された。これらの成果は、心臓に対するmRNA医薬の実用化に向けて重要な知見を提供するものであり、心不全治療の新たな展開に大きく寄与する可能性を有する。以上より、本研究は十分に学位論文に値し、博士 (医学) の学位授与に値すると考えられる。			