

184 脳機能再生を誘起するmRNA搭載高分子ミセルの開発	安楽 泰孝
-------------------------------	-------

**【目的】** アルツハイマー病 (AD) 等の中枢神経系 (CNS) 疾患の治療において、神経細胞の突起進展やシナプス形成を促進する脳由来神経栄養因子を用いた「脳機能の再生」が注目を集めている。一方、臨床的観点から現実性の高い「全身投与」によるタンパク質の脳内送達に関しては、血液脳関門 (BBB) と呼ばれる血管内腔から脳実質への物質輸送を著しく制限するバリアの存在により報告例は皆無である。ここでタンパク質の設計図である Messenger RNA (mRNA) は、細胞内で任意のタンパク質を大量にかつ持続的に産生することができる上、ゲノム DNA に変異を与える心配がなく安全性が高い。そのため、mRNA を脳内細胞に送達できれば、タンパク質を大量にかつ持続的に産生することが可能になる。しかし、mRNA を薬物として脳内に送達するためには、医薬品全般に共通した「著しく低い BBB 通過性」の問題に加えて、mRNA が抱える複数の問題「速やかに酵素分解される・細胞室内に侵入できない・免疫原性を有する」を全て克服する必要がある。そこで課題では、「精密設計した BBB 通過型高分子ミセル技術に基づいて、①生体内安定性が著しく低い mRNA を全身投与で脳内に送り届け、②神経細胞内で大量のタンパク質を持続的に産生させることで、脳機能の再生に基づく革新的 AD 治療法を確立すること」を目的とする。

**【方法】** アニオン性の mRNA をコアに封入し、BBB を通過するためのリガンドを表層に有する高分子ミセル (mRNA ミセル) を調製するために、カチオン性ブロック共重合体を合成した。mRNA ミセルは基礎物性評価 (動的光散乱測定、透過型電子顕微鏡) に加え、*in vitro* における mRNA の機能評価を行った。その後、マウスに対して、mRNA ミセルを尾静脈 (iv) 投与し機能評価を行った。

**【結果】** 新規に合成したカチオン性ブロック共重合体と mRNA を任意の割合で混合して調製したナノ粒子は、動的光散乱測定、透過型電子顕微鏡観察より、直径 50~60 nm ほどで単分散性の高い高分子ミセルであることを確認した。また生体内を模倣した環境における安定性を評価したところ、既存の高分子を用いて調製した mRNA ミセルと比べ 20 倍ほど高い安定性を示し、細胞内において所望のタンパク質発現量が 10 倍ほど向上した。*in vitro* 試験により安定性、細胞内タンパク質発現が確認された mRNA ミセルをマウスに iv 投与したところ、mRNA 単体と比べ劇的に高い血中循環性を示した。また mRNA ミセル表面に BBB を通過するためのリガンドを搭載したところ、脳内で高いタンパク質発現を実現することに成功した。

本研究の概要図：脳内でタンパク質を産生する mRNA ミセル

