

氏名	小川 智之
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3302 号
学位授与の日付	平成19年3月23日
学位授与の要件	医学研究科外科系脳神経外科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Novel Protein Transduction Method by Using 11R -An Effective New Drug Delivery System for the Treatment of Cerebrovascular Diseases- (11Rを用いた新しいタンパク質導入法 -脳血管障害を治療するための効果的な新しい 薬物伝達システム-)
--------	--

論文審査委員	教授 西堀 正洋 教授 阿部 康二 助教授 浅沼 幹人
--------	-----------------------------

#### 学位論文内容の要旨

ウイルスベクターを用いた遺伝子治療は、脳血管攣縮を含めた脳血管障害に対する重要な手段である。しかしながら遺伝子は、脳血管の外膜にしか到達せず、導入効率が比較的低い。一方、最近の研究で、優れたタンパク透過ドメインの一つである11個の連続したアルギニン(11R)を融合することによって、治療タンパク質を直接且つ効率よく細胞内へ導入できることが報告されている。そこで我々は、11Rに緑色蛍光色素タンパク(EGFP; enhanced green fluorescence protein)を融合させた11R-EGFPタンパク質を作成し、脳血管に対する導入効率を検討した。その結果、11R-EGFPは、外膜だけでなく、脳血管壁全層、特に中膜へ効率よく導入されることが分かった。さらに、11R-EGFPは、大槽内投与により脳血管へ即座に且つ選択的に導入された。以上の結果は、11Rを用いたタンパク質導入法が、脳血管攣縮を含めた脳血管障害に対する優れた治療法となりうることを示唆している。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、11アルギニン残基からなる細胞膜透過ドメインペプチドと緑色蛍光色素タンパクの融合タンパク(11R-EGFP)のラット脳血管壁への導入効率をex vivo と in vivo で検討した基礎研究であり、臨床におけるクモ膜下出血後の脳血管攣縮の治療への応用を念頭に行なわれた研究である。その結果、11R-EGFPは血管外膜だけでなく、脳血管壁全層、特に中膜へ効率よく導入されることがわかった。さらに、11R-EGFPは大槽内投与により脳血管へ即座に且つ選択的に導入された。以上の結果は、11Rを用いたタンパク導入法が、血管攣縮を含めた脳血管障害に対する優れた治療法となりうることを示唆している。このような新しい薬物送達方式の検討結果は、今後の治療法開発に大きな意義を有する。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。