

論文審査の結果の要旨

遺伝子治療は、致死性・難治性疾患に対する画期的治療法として期待されている。これまでに実用化された製剤の多くは遺伝子導入剤を用いているが、安全性の懸念がある。申請者は「有効性・安全性に優れ、導入剤を用いない遺伝子吸入粉末剤の開発」を目標に、噴霧急速凍結乾燥法により naked pDNA 粉末剤を調製した。第 1 章では賦形剤が異なる 9 つの naked pDNA 粉末剤の pDNA 構造安定性、遺伝子発現、吸入特性、細胞障害性を評価した。分子量 5 kDa 未満の hyaluronic acid (LHA) を賦形剤に用いた naked pDNA 粉末剤のマウス肺内遺伝子発現が極めて高く、遺伝子導入剤含有 pDNA 液剤や他の naked pDNA 粉末剤よりも有意に優れること、吸入特性が良好なこと、細胞障害性はポジティブコントロールの SDS や LPS よりも有意に低く超純水と同等であり、pDNA を吸入粉末製剤化することで遺伝子導入剤を用いずとも安全かつ効果的な遺伝子治療が達成可能であることを示した。第 2 章では LHA または mannitol を賦形剤とする naked pDNA 粉末剤および遺伝子導入剤含有 pDNA 液剤の保存安定性を評価した。液剤は保存 12 か月以内に pDNA 構造安定性および遺伝子発現が低下するのに対し、粉末剤は乾燥環境下では保存 12 か月後も粒子形状や吸入特性、pDNA 構造安定性、遺伝子発現を低下させることなく長期間維持することを示した。加湿条件下では製剤の劣化が顕著であるが、パッケージ等で厳密な湿度管理を施すことで naked pDNA 粉末剤は長期間安定であり、在宅での遺伝子吸入治療の可能性を示した。本研究で得られた知見は遺伝子治療における新しい知見と可能性、遺伝子治療薬の吸入粉末剤への適応拡大に向けた有用な知見を提供するものである。以上、本論文は学位論文としての条件を備えていると評価できる。従って、学位を授与することを妥当なものと判断する。