

# 遺伝子治療のための注入装置の開発

—ハイドロダイナミック遺伝子導入法を用いた新規遺伝子導入装置の開発—

## 研究背景

遺伝子を細胞内へ投与することによって、病気の治療、予防が期待されます。

しかしながら、ウイルスベクターを使用した遺伝子治療の臨床試験では、発癌、免疫応答等の問題に関する報告例が少なくなく、これに代わる導入方法が求められています。

ハイドロダイナミック法とは、

- 圧力によって遺伝子を導入する、ハイドロダイナミック遺伝子導入法は、核酸そのものを圧負荷により細胞内に導入します。特に肝細胞で効率的な導入遺伝子の発現を認められています。
- 化学物質やウイルスを使用しないことから、生物学的な安全性が高い特徴を有しています。

## 研究目的

ハイドロダイナミック法を遺伝子治療法として応用するために、『誰もが、誰にでも再現できる遺伝子注入』を実現する注入器の開発が必要です。

本研究では、コンピューター制御による遺伝子注入器の開発、医療機器としての発展、大量生産、国内外への展開を目指します。

## 遺伝子治療

- 遺伝子(核酸)を細胞内へ投与し、疾患の治療、予防を行うこと。
- 既存の治療法では進行が制御不能な悪性腫瘍、血友病、代謝疾患、神経疾患、などが対象となる。
- 治療効果の永続性により、医療経済負担が軽減できる。
- 方法を応用し、導入遺伝子、臓器を変え、対象疾患を増やせる。

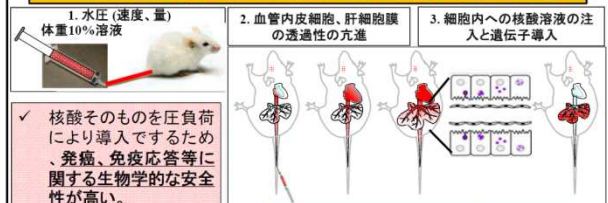
### 重要点

- ✓ 高効率
- ✓ 生物学的な安全性  
(発癌や免疫学的な反応が少ないこと)
- ✓ 準備が容易であること
- ✓ 再現性が高いこと

対象臓器、組織特異的な安全で、効率的な遺伝子送達を可能とするハイドロダイナミック法を検証してきた。

## ハイドロダイナミック遺伝子導入法の臨床応用へ

ハイドロダイナミック遺伝子導入法: 核酸を水圧で標的臓器、組織に送達する方法



- ✓ 核酸そのものを圧負荷により導入するため、発癌、免疫応答等に関する生物学的な安全性が高い。
- ✓ 特に肝細胞で効率的な導入遺伝子発現を認める。

小動物で効率の良い遺伝子細胞導入法



ヒトの治療に応用するために改良を加え、大動物に応用してきた

## 産官学連携によるハイドロダイナミックシステムの開発

将来的な第三者企業への導出契約を目指して

特定の臓器、組織を標的とした、安全で効率的な核酸医薬のハイドロダイナミック送達法が、誰でも再現できる

コンピュータ制御ハイドロダイナミックシステムによる核酸送達の安全性、有効性、再現性の担保

カテーテル挿入による核酸送達対象臓器、部位選択性



## ハイドロダイナミック法とカテーテル技術の融合

ブタ、イヌ、ヒビに応用した  
肝区域特異的ハイドロダイナミック遺伝子導入

臨床と基礎研究の融合  
X線透視血管造影による区域肝静脈選択的カテーテル挿入

40 kg ブタ  
20 kg イヌ  
20 kg ヒビ

頸静脈  
X線イメージ下カテーテル挿入

遺伝子導入された肝区域特異的な形態変化  
導入前 導入後

頸静脈からカテーテルをX線イメージ下に遺伝子導入対象肝区域に挿入

核酸を標的臓器、部位特異的に送達することが可能

Image-guided, Regional Hydrodynamic Gene Delivery

大動物の肝臓、筋肉、腎臓に応用した

本技術の問い合わせ先

新潟大学 産学地域連携推進機構

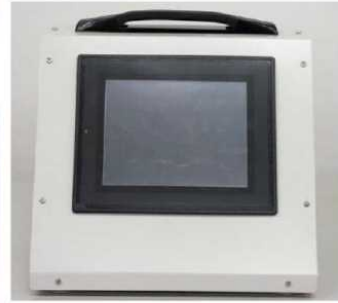
TEL: 025-262-7554 FAX: 025-262-7513 E-mail: onestop@adm.niigata-u.ac.jp

現在使用しているプロトタイプ

遺伝子を細胞内へ投与することによって、病気の治療、予防が期待されます。

しかしながら、ウイルスベクターを使用した遺伝子治療の臨床試験では、発癌、免疫応答等の問題に関する報告例が少なくなく、これに代わる導入方法が求められています。

表示 & 入力パネル



遺伝子導入効果の高い圧力履歴をタッチパネルで入力します。

遺伝子導入圧力等をリアルタイムで表示できます。

コントローラー



カテーテル先端の圧力センサからの信号に基づき、プログラムされた圧力履歴に従って、モータ速度を制御します。

モータ制御信号

全指

モニター情報

圧力センサー

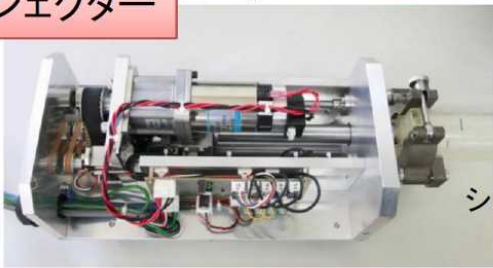
対象臓器

圧力信号

薬液

カテーテル

インジェクター



モータ制御によるインジェクション方式の遺伝子治療装置を産学官連携※)で開発しました。

※) (株)青海製作所、エフテック(株)、(有)小林製作所、(株)佐文工業所、大東産業(株)、YSEC(株)、(公財)新潟市産業振興財団、新潟大学(順不同)

- 圧力によって遺伝子を導入する、ハイドロダイナミック遺伝子導入法は、核酸そのものを圧負荷により細胞内に導入します。特に肝細胞で効率的な導入遺伝子の発現を認められています。
- 化学物質やウイルスを使用しないことから、生物学的な安全性が高い特徴を有しています。

本プロトタイプ of 医療機器としての発展、汎用化に向けた開発研究を行っていきます。

本技術の問い合わせ先

新潟大学 産学地域連携推進機構

TEL:025-262-7554 FAX:025-262-7513 E-mail:onestop@adm.niigata-u.ac.jp



平成 26 年 11 月 4 日  
 新 潟 大 学

## “新潟での新規遺伝子細胞治療法の確立”を目指して 遺伝子導入法の有用性と安全性を大動物で証明！

### 研究成果の背景及び成果の概要

遺伝子、細胞治療に関する多くの基盤的研究成果が本邦から発表されているものの、遺伝子や細胞を安全かつ効率的に生体に導入する方法論はいまだ研究途上です。その臨床応用を目指す上では、低侵襲的で安定した生体へのデリバリー技術の開発が必須です。ウイルスベクターや化学物質を併用する導入法も検討されていましたが、生物学的な安全性という観点から、臨床応用は遅れているのが現状です。

そこで、新潟大学の上村顕也医師らのグループは、ピッツバーグ大学・薬学部、ジョージア大学・薬学部の Liu らのグループと共同でハイドロダイナミック法(水圧で薬物・遺伝子・細胞を臓器・組織内へとデリバリーする方法)を用いた遺伝子及び細胞導入に着目し、研究に取り組んできました。(図 1)

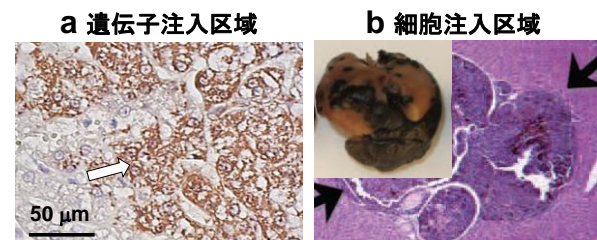


図 1. ハイドロダイナミック法による効率的な遺伝子、細胞導入法  
 a. 導入したマーカー遺伝子の肝細胞での発現 (白矢印)  
 b. B16-F1 メラノーマ細胞の肝臓への細胞導入 (黒矢印)

今回、この共同研究チームは、ハイドロダイナミック遺伝子導入法の安全性と有用性を大動物を対象として研究し、その実証結果を報告しました。

### 【成果のポイント】

1. 臨床現場で使用されているカテーテル操作を融合し、肝臓の部位特異的に、効率的かつ高い再現性をもって遺伝子を導入することが可能であることを証明しました。(図 2)
2. 遺伝子導入前後の心電図、心拍数、血中酸素飽和度、血圧、体温などの生理学的な変化を詳細に検証し、本方法の安全性を証明しました。
3. スペクトロフォトメトリーを用いた肝類洞内の微小循環変化及び、血清学的な検討から本方法による生体への影響は、注入時の血管壁のストレッチによる局所的なもので、全身性炎症性変化を認めないことを証明しました。
4. 対象動物の術後の長期的な健康状態を追跡し、その長期的な安全性を確認しました。(図 2)

以上の結果は、臨床技術と基礎研究との融合という観点から、新潟大学におけるトランスレーショナルリサーチの発展としても有意義であると考えます。

## 研究の発展性 と 将来への展開・期待

本研究は、同研究チームが【新潟発の新規遺伝子細胞治療法】を確立するために、系統立てて検証を行ってきた成果の一部です。

現在、新潟大学を含む医工連携、産官学連携により、新潟発の遺伝子細胞導入器を開発し、その有効性を評価しており、本技術との融合が

**“誰もが、誰にでも”再現性を持って治療を行うことのできる新規遺伝子細胞治療法**に発展するための重要な基盤となります。

本研究の発展により、基礎研究の成果を臨床に応用するための方法論が確立し、現在の治療では効果が不十分な患者様の生命予後の改善、QOLの向上に寄与するものと期待されます。

### 論文情報

論文タイトル：

**Safety assessment of liver-targeted hydrodynamic gene delivery in dogs**

著者：Kenya Kamimura, Tsutomu Kanefuji, Takeshi

Yokoo, Hiroyuki Abe, Takeshi Suda, Yuji Kobayashi, Guisheng Zhang, Yutaka Aoyagi, Dexi Liu

掲載誌：PLOS ONE 平成26年9月24日 オンライン掲載

### 研究サポート

本研究は、文部科学省科学研究費補助金「研究活動スタート支援」、「若手研究B」、日本遺伝子治療学会「遺伝子治療研究奨励賞」、新潟大学プロジェクト推進経費の支援を受けて実施されました。

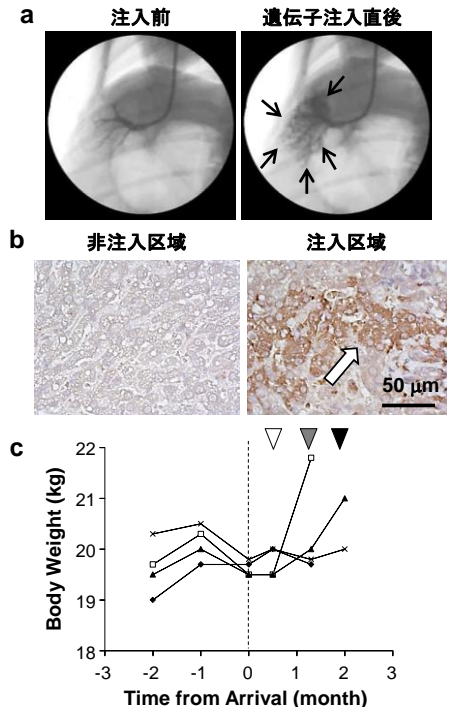


図2. カテーテル操作を融合した部位特異的ハイドロダイナミック遺伝子導入法の有用性と安全性  
a, b カテーテル挿入部位特異的な遺伝子発現 (白矢印)  
c. 対象動物の体重変化 (観察期間中に各動物に3回の遺伝子導入を施行)

本件に関する問合せ先

新潟大学医学部・内科学第三  
上村 顕也 (かみむらけんや)

TEL: 025-227-2207

e-mail: kenya-k@med.niigata-u.ac.jp