



# 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

医学系研究科 心臓血管外科学

博士後期課程 伴田 一真

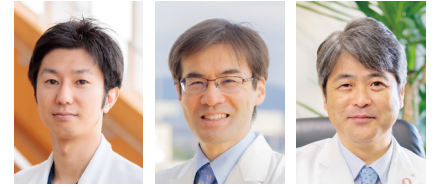
招へい准教授 川村 匡

教授 宮川 繁

Researchmap <https://researchmap.jp/kazumahanda>

Researchmap [https://researchmap.jp/mk\\_mk](https://researchmap.jp/mk_mk)

Researchmap <https://researchmap.jp/s-miyagawa3154>



## 研究の概要

本研究は、心臓へのメッセンジャーRNA内包Lipid Nanoparticle (mRNA-LNP) 送達における最適な投与経路を解明するため、経カテーテル冠動脈投与 (IC) の有効性を静脈内投与 (IV) および心筋直接投与 (IM) と比較したものである。正常および虚血再灌流 (I/R) モデルウサギ心において、Firefly Luciferase (FLuc) mRNA-LNP を用い分布と発現を解析し、さらに VEGF mRNA-LNP を用いて治療効果を評価した。その結果、IC 投与はIV 投与より有意に高く、IM 投与と同等の強度を示しながら心筋全体に広範かつ強い発現を誘導した。I/R モデルにおいても、IC は梗塞部のみならず非梗塞部まで広範な mRNA 発現を認め、治療効果を検証するために VEGF mRNA-LNP の IC 投与を行うと、他の投与方法 (IV, IM) と比較して、より顕著な線維化抑制、微小血管増加、左室拡大抑制と心機能改善を実証した。

に広範かつ強い発現を誘導した。I/R モデルにおいても、3群すべてで梗塞部に発現を認めたが、特に非梗塞部での発現はIC群が圧倒的に優れ、定量的にもIV群を凌駕しIM群と同等であった。免疫組織解析では、心筋細胞、内皮細胞、平滑筋細胞、線維芽細胞にmRNA発現が確認された。

さらに、VEGF mRNA-LNP のIC投与は他の投与方法 (IV, IM) と比較して、2週間後の心機能改善効果が最も高く、梗塞境界領域のみならず非梗塞部での線維化抑制、加えて血管新生促進が顕著に認められた。

これらの結果から、IC投与は心臓全体にmRNAを効率的かつ広範に送達し、梗塞部と非梗塞部双方を同時に標的とし得る合理的かつ低侵襲な治療戦略であり、心不全治療における新たな基盤技術となる可能性が示唆された。

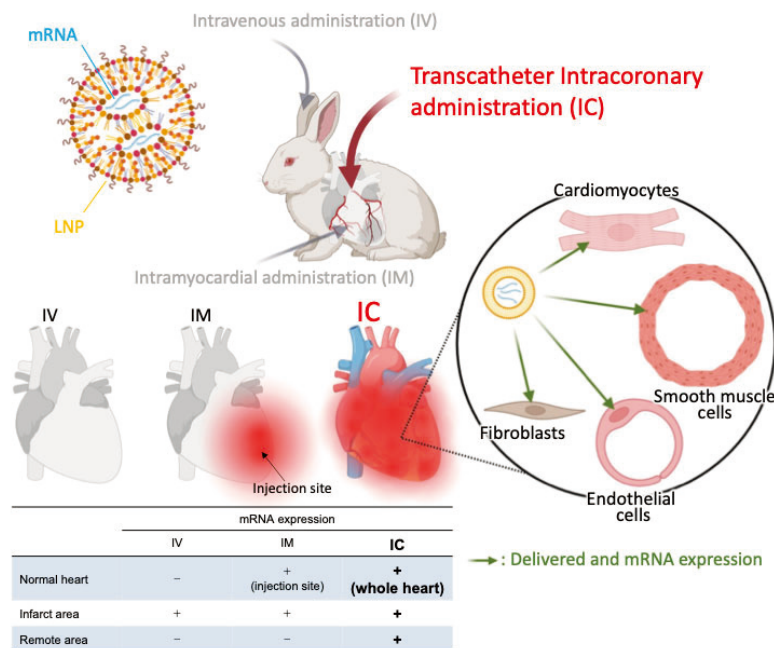
## 研究の意義と将来展望

本研究により、IC投与はmRNA-LNPを心臓の広範囲に届け得る有力な方法であることが初めて示された。IV投与では効率的な心臓送達は実現しておらず、IM投与の高侵襲性と局所偏在性を克服できる点で優れている。急性心筋梗塞発症時に冠動脈カテーテルインターベンションと同時に施行可能であることから、低侵襲かつ臨床実装性が高い。さらに、心筋梗塞後の心不全発生に寄与する非梗塞部を含む発現分布は、病的リモデリングの抑制に有効であり、抗線維化因子や血管新生因子など多様なmRNA治療の基盤となる可能性を秘めている。今後は至適投与量、反復投与、安全性評価に加え、心臓指向性LNPや細胞特異的送達技術との組み合わせにより、効果最大化とオフターゲット低減を図り、革新的mRNA治療の確立につながることを期待される。

## 研究の背景と結果

心不全は世界的に、また日本においても依然として主要な死亡原因であり、移植や補助人工心臓にアクセスできない患者も多い。mRNA治療は再生医療の新たな選択肢として注目されており、LNPは有望な送達システムである。しかし、IV投与では心臓への送達は極めて限定的であり、一方でIM投与は確実性があるものの開胸を伴い侵襲性が高く、投与範囲も注入部位周辺に限られる。こうした課題を背景に、本研究は臨床応用可能性の高いIC投与に着目し、IVおよびIMと直接比較した。

FLuc mRNA-LNPを用いた解析では、IV群は心筋発現が乏しく、IM群は注入部に局所的に強い発現を示したのに対し、IC群は心筋全体



Handa K, et al. *Journal of Controlled Release*. 2025;(10):381:113623. PMID: 40073941.

特許

論文 Handa, Kazuma; Kawamura, Masashi; Miyagawa, Shigeru et al. Effective transcatheter intracoronary delivery of mRNA-lipid nanoparticles targeting the heart. *Journal of Controlled Release*. 2025, 381, 113623. doi: 10.1016/j.jconrel.2025.113623

参考URL <https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/surg1/index.html>

キーワード メッセンジャーRNA、脂質ナノ粒子、経カテーテル冠動脈投与