

〔別紙 2〕

審査の結果の要旨

氏名 鈴木 将敏

本研究は、ヘムをビリルビンに分解する反応の律速段階の酵素であり、その発現亢進がさまざまな組織において、ストレスに対する防御作用を有するとされるヘムオキシゲナーゼ-1(HO-1)が、血管拡張作用を有するか、また、虚血下肢において血流改善作用を有するかを明らかにするために、アデノウイルスを用いて遺伝子導入し、その効果を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. HO-1 遺伝子を導入した大動脈リングでは、フェニレフリンに対する収縮反応が有意に抑制され、この収縮抑制作用はHOの阻害剤であるZnPPの投与により消失した。また同時に、アデノウイルスを用いて生体外で、動脈に遺伝子導入する際、静水圧を加えると導入効率が改善することが示された。

2. アデノウイルスを用い、ラット健常下肢にHO-1 遺伝子を導入すると、レーザードップラー血流計による下肢血流では、遺伝子導入肢において対側との比較で、有意に血流が上昇していることが示された。

3. HO-1 遺伝子を導入した虚血下肢では、コントロール群との比較で、血流改善の程度が有意に良好であり、また、毛細血管密度の上昇、VEGFの発現亢進を認めた。また、これらの作用は、HOの阻害剤の投与により有意差を認めなくなった。

以上、本論文はアデノウイルスを用い生体外で血管に遺伝子導入する際、静水圧を加えるとその効率が改善することを示し、この手法を用いてHO-1 遺伝子を導入した大動脈リングではフェニレフリンに対する収縮反応が抑制されることを明らかにしている。また、健常下肢にHO-1 遺伝子を導入すると、血流が上昇すること、さらに虚血下肢においては、HO-1 遺伝子の導入により、血流回復の程度が有意に良好であり、その作用の一部は血管新生作用によることを明らかにした研究である。本研究は、遺伝子治療の分野において、また血管生理学の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。