

[課程一 2]

審査の結果の要旨

氏名 吉野 浩之

本研究は遺伝子治療における遺伝子導入法の一つである Hydrodynamic 法を用いた中大動物への遺伝子導入の可能性を明らかにするため、中動物であるブタの肝へ遺伝子導入を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. Hydrodynamic 法によるブタ肝への遺伝子導入の可否、および導入条件の検討を行った。ブタ肝の解剖学的特長から導入部位を肝左葉外側区域と定め、Green Fluorescent Protein (GFP)遺伝子を用いた検討で、溶媒量:150ml, 遺伝子量:3mg, 注入速度:5ml/sec.で、パワーインジェクターを使用して注入することが適切であることが示された。
2. 肝血流が Hydrodynamic 法による遺伝子導入効率に及ぼす影響を検討した。門脈・肝動脈の血流を遮断することが有効であり、また、門脈の血液を乳酸リンゲル液で洗い流すことで遺伝子導入効率はさらに向上することが示された。
3. Hydrodynamic 法を用いた遺伝子導入では肝静脈圧の上昇が重要とされており、本研究では近似値として門脈楔入圧を測定し、本研究の遺伝子導入条件では 58mmHg の圧が得られた。
4. この遺伝子導入法での遺伝子導入量を定量的に測定するため、免疫抑制遺伝子である CTLA4-Ig 遺伝子を用いて検討を行い、最大で 161.7ng/ml の血中濃度を確認できた。
5. この遺伝子導入法の副作用を検討した。死亡例はなく、心不全も見られなかった。また、肝機能障害は術後 1 日目に AST:501IU/l をピークとし、4 日目にはほぼ遺伝子導入前の値まで改善した。

以上、本論文は遺伝子導入法において Hydrodynamic 法が Rodent や Rabbit などの小動物のみならず、ブタのような中動物でも応用可能な技法であることを証明し、その導入技術と導入条件を明らかにした。本研究はこれまで不可能とされてきた中動物での Hydrodynamic 法を用いた遺伝子導入を世界で初めて報告したものであり、今後この技術が実験的遺伝子導入のみならず遺伝子治療における臨床的応用の基礎的研究として価値あるものであり、さらに臓器移植におけるグラフト免疫修飾などの分野でも応用できる可能性を示し、遺伝子治療のより大きな可能性を示す重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものであると考えられる。