

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	川 上 崇 史
論文審査担当者 主 査 内科学 福 田 恵 一 内科学 別 役 智 子 先端医科学 河 上 裕 外科学 浅 村 尚 生 学力確認担当者：岡野 栄之 審査委員長：別役 智子 試問日：平成27年 6月 1日				
(論文審査の要旨)				
論文題名：AAV-PGIS gene transfer improves hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice (アデノ随伴ウィルスによるプロスタグランジン ₂ 合成酵素遺伝子導入はマウスの低酸素性肺高血圧症を改善する)				
本論文ではヒトPGI₂合成酵素 (human PGIS ; hPGIS) 遺伝子をアデノ随伴ウィルス1型 (AAV1) を用いて低酸素誘発性肺高血圧マウスの骨格筋へ遺伝子導入し、肺高血圧症と生存率が改善するのかについて解析したものである。免疫染色による検討では、hPGIS-AAV治療群の筋細胞に著明なhPGISの発現が認められた。組織学的検討ではhPGIS-AAV治療群で肺動脈の中膜肥厚、右室拡大、右室肥大が有意に改善することが明らかとなった。また、生存曲線の解析では、対照群に比しhPGIS-AAV治療群では生存曲線を有意に改善することが示された。 審査では、AAV1は投与部位である局所の骨格筋以外に発現しないのかと問われた。AAV1は局所の骨格筋のみに発現するウィルスベクター型であり、他臓器には発現せず、AAV1-EGFPを用いた実験でも他臓器に発現しないことが証明できたと回答された。次に治療遺伝子としてPGISを選択した理由について質問された。PGISはPGI₂の合成酵素であるため、他の遺伝子治療研究で使用されている細胞増殖因子等と比し発癌性がないこと、ヒトの内因性遺伝子であるために安全性が高いことに加え、合成酵素であるためにPGI₂過剰発現による血圧低下も認めなかったことも証明できたと回答された。hPGIS-AAVを骨格筋に局所投与し、肺高血圧・右心不全における有効性を示しているが、実際にPGI₂血中濃度が上昇していることを確認したのかと問われた。PGI₂は半減期が3分間であるため、代謝産物である6-keto PGF1αの血中濃度を測定する方法が一般的である。マウスにおける実験では血液・組織のサンプルを精製しなければならず、本研究では正確な測定が確立できなかったため、代替手段として、抗hPGIS抗体を用いた免疫染色で骨格筋のhPGIS発現を確認した。ヒトへの臨床応用ではPGI₂の有効性の確認のために6-keto PGF1αの血中濃度測定は必須であると返答された。hPGIS-AAVの単回投与では対照群より生存率が上昇するようだが、hPGIS-AAVを反復投与することで、より有効性を高めることができるのかと問われた。本研究では単回投与のプロトコルであったが、ヒトの臨床応用する際には複数回の投与が必要となる可能性があり、今後は複数回投与のプロトコルを検討すべきであると回答された。 その後の研究として、ヒト肺高血圧症に対する遺伝子治療を実施するために安全性試験を実施し、さらに企業と共同での臨床試験を計画中である。 以上、本研究には検討すべき課題を残すものの、hPGIS-AAVによる遺伝子治療は、予後不良である肺高血圧症に対する新たな治療法になり得るものであり、有意義な研究であると評価された。				