

# 論文審査の要旨及び担当者

| 報告番号  | 甲 ㉔ 第 | 号    | 氏名    | 田中真之        |
|---|-------|------|-------|-------------|
| 論文審査担当者   | 主査    | 外科学  | 北川雄光  |             |
|   | 内科学   | 金井隆典 | 外科学   | 黒田達夫        |
|   | 麻酔学   | 森崎浩  |       |             |
| 学力確認担当者   | 岡野栄之  |      | 審査委員長 | 金井隆典        |
|   |       |      | 試問日   | 平成27年 5月25日 |
| (論文審査の要旨)   |       |      |       |             |
| 論文題名 : Gene transfer of high-mobility group box 1 box-A domain in a rat acute liver failure model<br>(ラット急性肝不全モデルにおけるHMGB1 box-A domainの遺伝子導入)  |       |      |       |             |
| <p>本論文では、ラット急性肝不全モデルにおけるHigh-mobility group box 1 (HMGB1) のBox-A domainの遺伝子導入効果について検討がなされた。Box-A遺伝子をコードしたアデノウィルスベクターAdex Box-Aを作成し、in vitro・in vivoともにBox-Aタンパクの産生に成功し、かつ生理的活性および性能評価を行い、臨床応用につながる可能性が示唆された。</p> <p>審査では急性肝不全誘導にあたりD-galactosamine 投与の72時間前に前治療としてAdex Box-Aを門脈内投与しているが、臨床応用への課題、また前治療の安全性について質問がなされた。in vivoにてAdex Box-A投与後72時間でBox-Aタンパクの発現量が最も多くなり、急性肝不全誘導にあたりAdex Box-Aを前投与することで性能を確認し得たが、臨床応用に関しては、急性肝不全誘導後の投与、門脈内投与以外の投与方法、および肝不全発症リスクを伴う障害肝の肝切除の術前治療としての可能性の検討を行うことが課題であり、安全性については他臓器での評価、遺伝子発現期間、免疫抑制評価の検討が必要であると回答された。変異型ウィルスを作成した理由、肝内のHMGB1動態の評価方法について質問がなされた。タンパクが分泌される際におこる糖鎖付加について、タンパク分泌を妨げる想定外の糖鎖付加がおこりうるために、糖鎖付加がおこりうるアミノ酸をあらかじめ変更し、変異型ウィルスを作成した。肝内のHMGB1動態についてはHMGB1免疫染色濃度と密度から強度を算定し、評価したところ、急性肝不全誘導により肝細胞からHMGB1が逸脱し、血中に遊離したと回答された。Box-Aタンパクの分泌細胞、および結合する細胞について、また、D-galactosamineによる肝障害の機序や他の肝障害モデルについて質問がなされた。肝細胞から逸脱されたHMGB1とマクロファージから分泌されたHMGB1が、正常肝細胞で発現されたBox-Aタンパクと競合し、肝細胞を含めた全ての細胞のReceptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) やToll Like Receptor (TLR) 等の受容体に結合すると回答された。また、D-galactosamineの作用機序は解明されていないが、直接肝細胞の壊死を引き起こす薬剤であり、濃度依存性であることも知られている。その他の薬物誘導性肝障害モデルは存在するが、当教室ではD-galactosamineによる急性肝不全モデルの再現性が高く、手法が確立されているため、他の肝障害モデルを行っていないと回答された。最後に同様の実験が報告されているかについて質問された。急性肝不全モデルにおけるBox-Aタンパクの有用性の報告はあるが、アデノウィルスを用いた実験は本研究が初めての報告と回答された。</p> <p>以上のように本研究は検討されるべき課題は残されているものの、ラット急性肝不全モデルにおけるHMGB1 box-A domainの遺伝子導入の有用性を初めて示したものであり、非常に有意義な研究であると評価された。</p> |       |      |       |             |