

留学成果報告書<概要>

施設・所属: University of Washington

氏名 門田 真

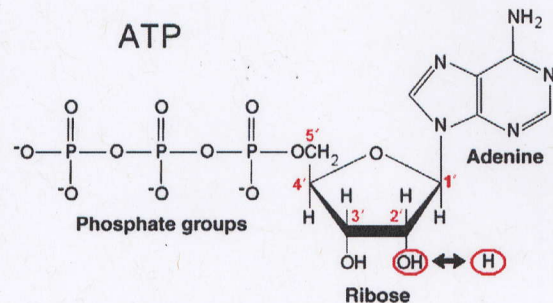
1. 概要の構成は自由ですが、留学成果報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. A4 1ページでまとめてください。(図表・写真などの貼付を含む、日本語)

「ヒト多能性幹細胞由来心筋細胞の大動物への移植実験および心機能改善の検討」というテーマで交付頂いたが、私が渡米した時点ですでに研究室としてデータがまとまっており、その内容は本年、Nature 誌(2014 Jun 12;510(7504):273-7)に発表された。

そこで、私が渡米後、主に関わった研究テーマは「ブタ虚血性心疾患モデルに対する遺伝子治療」である。

目的は、ブタ心筋梗塞後の心不全モデルに対する 2-deoxy ATP (dATP) をつくる酵素である Ribonucleotide Reductase (RR) をウイルスベクターにより導入して遺伝子治療をすることである。

背景として、細胞中のアデノシン3リン酸(ATP、右図)の極少量(<0.2%)はリボースの2-ヒドロキシル基が水素基になったdATPで存在している。dATPはDNAの構成要素であることはよく知られているが、心筋細胞においてdATPがATPよりも収縮力を増大し、RRをラット心筋細胞やヒト多能性幹細胞由来心筋細胞に遺伝子導入することやマウスに過剰発現させることで、心筋の収縮力が増大することをすでに所属する研究室および共同研究者らが報告している。



方法は、Yucatan ミニブタに、冠動脈カテーテルを用いて左前下行枝の第1対角枝より遠位部を75分間閉塞して梗塞再灌流モデルを作製した。梗塞14日後に心筋トロポニンTプロモーターによりRRを発現させた Adeno-associated virus (AAV) ベクター (10^{13} viral particles) を左右冠動脈に投与した。AAVに対する自己抗体があるブタは、治療対象から除外した。治療前、治療4、8週後に心臓エコーにて左室収縮機能などを評価し、治療後8週後に組織を採取して投与した遺伝子の分布を分析し、梗塞領域や左室の生存心筋の組織学的評価を行った。

結果は、心エコーにて遺伝子治療をした群で、治療2か月後に左室駆出率と左室収縮末期径の改善が見られた。血行動態においても、治療2か月後に左室拡張末期圧や左室収縮能の指標である+dP/dt、拡張能の指標である-dP/dtに治療群で改善がみられた。病理学的には、治療群とプラセボ群で有意な差は無く、他臓器にも変化はなかった。今回の大動物を用いた虚血性心疾患モデルに対する遺伝子治療において、左室収縮力の改善が認められたため、現在、臨床研究に向けた準備を進めている。