【 21 】

氏　　　　　名	溝上　大輔
学位の種類	博　士（医学）
学位記番号	第４９３号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成２７年２月１３日
論文題目	センダイウイルスベクターを用いた気管狭窄の遺伝子治療
審査担当専門委員	（主査）埼玉医科大学　教授　菅澤　　正
	杏林大学　教授　滝澤　　始
	浜松医科大学　教授　椙村　春彦

審査の結果の要旨

気管狭窄は長期気管内挿管や外傷による気管粘膜損傷の治癒過程における過剰な組織増殖に起因する。様々な外科的治療が試みられているが難治性疾患として知られおり、生命やQOLにも、重篤な影響を与える。

本研究では、従来作成困難であった気管狭窄の小動物モデルを作成すると共に、センダイウイルスベクターを用いた、遺伝子治療の可能性について検討している。

ラットを気管切開後にナイロンブラシによる気道粘膜損傷にて、取り扱い容易な小動物疾患モデルを始めて作成できた。次いで、センダイウイルスベクターを、噴霧、局注などの方法で投与し、遺伝子導入について検討したところ、非侵襲的投与である噴霧で、局注と同様に気道粘膜のみならず、狭窄の主体である粘膜下組織にも高効率に遺伝子導入可能であり、発現は 2 週間程度持続することが示された。ウイルス感染に起因する、局所の免疫反応も認められなかった。この結果をふまえて、細胞増殖に関与する c-myc の転写抑制因子である、ＦＩＲを搭載した、FIR-SeV/ΔF ベクターを作成し、疾患モデルに投与し抑制効果、機序を検討した。FIR-SeV/ΔF ベクター投与により、傷害された再生気管粘膜の c-Myc の発現が抑制されると共に､粘膜下組織の過剰増殖を抑制し気管狭窄が予防されることが明らかになった。

本疾患モデル動物は、急性期疾患モデルで有り、実臨床に多い、慢性気管狭窄のモデルと同一視できないが、汎用性の高いモデルで有り、今後の治療法研究においてその開発意義は大きい。又、センダイウイルスベクターによる遺伝子導入は、噴霧という簡便な方法で高効率に安全に目的組織に導入可能であり、今後の臨床応用の可能性を示すものである。実臨床においても、狭窄解除手術後の再狭窄予防として、あるいは長期挿管、気道熱傷後の狭窄に対する予防投与などの応用が期待される。本研究は急性期モデルで有り、長期期間に渡って、効果が持続するかは今後の検討課題である。

以上、本研究の成果は、難治性気管狭窄の予防、治療法開発に寄与すること大である。
　よって、本論文の学術的価値は高く、博士(医学)として合格と判断した。