

## 論文の内容の要旨

### 1. 背景と目的

気管狭窄は、長期気管挿管や外傷などによって気道粘膜が損傷され、その創傷治癒反応で気管という限られたスペースに過剰な組織の増殖が起こることに起因する。難治性疾患として知られ、生命や quality of life (QOL) にも重大な影響を及ぼす。様々な外科的治療が試みられているが、再発率が高く、新たな治療法が期待されている。ウイルスベクターを用いた遺伝子治療によって局所に持続的に細胞増殖を抑制する因子を届けことができれば、再狭窄が予防できる可能性がある。センダイウイルス (SeV) ベクターは、遺伝毒性が原理的になく高い気道親和性があることから、気管狭窄の遺伝子治療に適応可能と考えられる。本研究では、まず物理的粘膜障害による扱い易いラット気管狭窄モデルを開発し、SeV ベクターによる遺伝子治療の効果を検証した。

### 2. 対象と方法

#### ① ラット気管狭窄モデルの確立

ラットの気管切開孔から極細ナイロンブラシで気道粘膜を擦過して傷害し、気管の狭窄度や病理学的評価を行った。

#### ② SeV ベクターによる気管狭窄モデルへの遺伝子導入の検討

レポーター遺伝子を搭載した非伝播型組み換え SeV ベクター (SeV/・F) を用いて、最適な投与経路、回数、発現持続期間を検討した。

#### ③ FIR 搭載 SeV ベクターによる治療効果の検討

細胞増殖に強く関与する *c-myc* の転写抑制因子である FIR (FUSE binding protein interacting repressor) を搭載した治療用組み換え SeV ベクター (FIR-SeV/・F) を、①のモデルに局所投与し、その狭窄予防効果や作用機序を検討した。

### 3. 結果

① 傷害 3 日後には再生粘膜上皮の過形成のほか、線維芽細胞、血管新生、膠原線維の増加による粘膜下組織の肥厚を認め、喉頭・気管の内腔が狭窄していた。

② SeV を噴霧という簡便で非侵襲的な方法で気道上皮だけでなく粘膜下組織にも遺伝子導入が可能であった。局所の免疫反応はほとんど認めなかった。発現は経時的に減少するものの約 2 週間は持続していた。傷害後気道粘膜においても、正常粘膜と同程度の導入効率が得られた。短期間の複数回投与で導入効率が上昇した。

③ FIR-SeV/・F 気管内投与で、傷害された再生気管粘膜の *c-Myc* 発現が抑制され気管狭窄が予防できた。

### 4. 考察

従来小動物では、術中や術直後の気管内出血による気道閉塞で死亡するためモデルが成立しなかったが、気管孔を術後一定期間維持する工夫により、取り扱いが容易で安価なラットによる粘膜傷害後喉頭・気管狭窄モデルを作成した。SeV ベクターは高い気道親和性が

ら短い接触時間で高効率に気道粘膜へ遺伝子導入が可能である。噴霧・吸入などで局所投与すれば、一定期間効果が持続するこれまでにない簡便で安全性の高い気管狭窄に対する遺伝子治療が期待できる。粘膜障害直後の FIR-SeV/・F 局所投与によって、一定期間 *c-myc* を抑制し傷害された気道粘膜における過剰な創傷治癒反応を抑制し、気管狭窄が予防できる可能性が示された。*c-myc* をターゲットにした SeV ベクターによる遺伝子治療は術後の再狭窄予防のための補助的治療として臨床応用が期待できるほか、長期挿管や気道熱傷といった気管狭窄のハイリスク患者に予防的に使用できる可能性もある。

## 5. 結論

- ① 気管粘膜の物理的損傷に対する創傷治癒反応で早期に狭窄をきたす、取り扱いが容易な小動物モデルを作成した。
- ② SeV/・F を噴霧するだけという非侵襲的かつ簡便な方法で安全かつ効果的に喉頭・気管粘膜へ遺伝子導入できた。
- ③ FIR-SeV/・F 気管内投与により、粘膜傷害後気管狭窄モデルで予防効果が得られた。