

日本財団補助金による 2000年度日中医学学术交流促進事業

⑤. 在留中国人研究者研究助成

- (15) アデノウイルスベクターを用いたCTLA4-Ig遺伝子導入法によるハムスター・ラット異種肝移植に於ける免疫抑制効果の検討

アチノウィルスベクターを用いた CTLA4-Ig 遺伝子導入法によるハムスター・ラット異種肝移植における免疫抑制効果の検討

郭 雷

中国吉林省長春市中心病院・主治医
東京大学医学部第二外科・移植外科

要旨

免疫抑制剤 FK506 を用いた異種移植への応用が報告されているが、一方、臨床応用にあたっては、同種異系に較べて大量かつ長期にわたった免疫抑制を必要とし。単剤のみで、拒絶反応を制御することは、その毒性ために限界があると考えられる。従って作用機序の異なる他の免疫抑制剤との併用療法を行いながら個々の免疫抑制剤の副作用を軽減し、総合的な免疫抑制を実行することがこれからの研究課題と考えられる。本研究では、ラット同種異系移植モデルでその有効性が報告されている、アチノウィルスに CTLA4Ig fusion protein を組み替えた遺伝子ベクター AdexCTLA4Ig のハムスター・ラットの異種肝移植モデルに於ける免疫抑制効果に関して、検討を行った。

KEY WORDS

遺伝子治療・異種肝移植・CTLA4Ig・アチノウィルス

研究の目的

ドナー不足が臓器移植における最も深刻な問題となっているこの現状を、打開するために異種移植が注目されているが従来の免疫抑制療法では免疫学的障害が同種移植に比べるとはるかに大きく臨床応用は不可能である。これを解決するために現在臨床応用されつつある遺伝子治療の技術を新しい免疫抑制療法として臓器移植への応用を試みる。

方法

LEW(RT11)ラットをレシピエント、golden hamster をドナ-とする異種移植の組み合わせにて同所性肝移植を行い、CTLA4Ig(AdexCTLA4Ig)を発現する組み換え型アデノウイルス 10^9 pfu を移植直後に尾静脈より one shot injection で導入、肝臓移植後の生存期間を観察した。

結果

CTLA4Ig(AdexCTLA4Ig)を発現する組み替え型アデノウイルスを、正常 LEW ラットに、尾静脈より一回投入後、その遺伝子発現の効果を血中の CTLA4Ig 力価で検討したところ、AdexCTLA4Ig の pfu 依存性に血中の CTLA4Ig が発現するが、本研究で用いた 10^9 pfu では、遺伝子導入後、一週目をそのピークとして、その後 4 週間以上有意な血中濃度を保持していることが、ELISA 法により確認できた。 10^9 pfu での、ハムスタ-・ラットの生存率は MST 9.2 ± 1.48 、AdexLacZ を投入した対象群では、その生存率が MST 6.0 ± 0.71 と有意な生着延長効果を認めた。

考察

アデノウイルス CTLA4Ig fusion protein の組み替え型遺伝子ベクター CTLA4Ig は、ハムスタ-・ラットの同所性異種肝移植のモデルに於いて有意な生着延長効果をもたらす事が観察された。今後は、他の免疫抑制剤との併用療法と組み合わせて、その免疫抑制効果の増進が得られるか否か、更なる検討が必要と考えられる。

参考文献

1. Elwood ET, Larsen CP, Cho HR, Corbascio M, Fitchie SC, Alexander DZ, Tucker-Burden C, Linsley PS, Aruffo A, Hollenbaugh D, Winn KJ, Pearson TC.

Prolonged acceptance of concordant and discordant xenografts with combined CD40 and CD28 pathway blockade.

Transplantation. 1998 Jun 15;65(11):1422-8.

2. Rehman A, Tu Y, Arima T, Linsley PS, Flye MW.

Long-term survival of rat to mouse cardiac xenografts with prolonged blockade of CD28-B7 interaction combined with peritransplant T-cell depletion.

Surgery. 1996 Aug;120(2):205-12.

3. Yin DP, Sankary HN, Chong AS, Blinder L, Ma LL, Williams JW.

Effect of anti-CD4 monoclonal antibody combined with human CTLA4Ig on the survival of hamster liver and heart xenografts in Lewis rats.

Transplantation. 1997 Jul 27;64(2):317-21.

4. Drazan KE, Shen XD, Wu L, Jurim O, Busuttil RW, Shaked A.

Adenoviral-mediated gene transfer to liver xenografts results in successful expression and protein production.

Transplant Proc. 1995 Feb;27(1):331-2.