

氏 名 ゆ 湯 かわ 川 ひろ 弘 ゆき 之
 学位(専攻分野) 博 士 (医 学)
 学 位 記 番 号 医 博 第 2226 号
 学位授与の日付 平成 12 年 3 月 23 日
 学位授与の要件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
 研究科・専攻 医 学 研 究 科 脳 統 御 医 学 系 専 攻
 学位論文題目 In vitro growth suppression of vascular smooth muscle cells using adenovirus-mediated gene transfer of a truncated form of fibroblast growth factor receptor
 (アデノウイルスを用いた線維芽細胞増殖因子の裁断形受容体の導入による血管平滑筋細胞の増殖抑制効果に関する研究)

論文調査委員 (主 査)
 教 授 野 田 亮 教 授 西 川 伸 一 教 授 橋 本 信 夫

論 文 内 容 の 要 旨

主要動脈の狭窄は、脳や心臓に閉塞性血管障害を起こす重要な原因のひとつであり、現在まで種々に治療法が試みられている。障害を受けた血管の内膜は肥厚し狭窄病変となり臨床さまざまな病態を惹起しているが、その病変を形成する過程において、血管平滑筋細胞の増殖は、重要な役割を演じている。線維芽細胞増殖因子は血管平滑筋細胞を含む種々の細胞に対し増殖因子として働き、血管狭窄病変の形成にもその関与の可能性が示唆されている。今回、我々は、平滑筋細胞を増殖させる塩基性線維芽細胞増殖因子の働きを阻害するため、細胞外ドメインは有するが細胞内ドメインを欠失した裁断形の線維芽細胞増殖因子受容体を利用した。この人為的に作成された受容体は、線維芽細胞増殖因子の細胞内へのシグナルを遮断するものである。この受容体の細胞への導入には、高効率に遺伝子導入を行ない得るアデノウイルスをベクターとして用い、同細胞に対する線維芽細胞増殖因子した場合の生物学的効果を観察することにより、このウイルスベクターの遺伝子治療への応用の可能性を検討した。COS-TPC 法により、裁断形の線維芽細胞増殖因子受容体を発現する、自己増殖能を欠損させた組み替えアデノウイルスを作成し、ラット大動脈由来の初代培養血管平滑筋細胞に感染させ、その遺伝子導入による効果を検討した。対照群としては、非感染細胞群、また、大腸菌の LacZ を発現するアデノウイルス感染細胞群を用いた。アデノウイルスにより裁断形の線維芽細胞増殖因子受容体を導入された血管平滑筋は、同受容体を発現していることを免疫染色、ウェスタンブロットにて確認した。同遺伝子の導入により、平滑筋細胞の増殖への影響を評価したところ、感染群にて同細胞の増殖は抑制されており、この結果は対照群と比べ統計学的に有意であった。以上よりアデノウイルスによる裁断形の線維芽細胞増殖因子受容体導入は、平滑筋細胞の増殖を抑制するものである事が示され、このウイルスベクターは、閉塞性血管障害における、遺伝子治療への応用の可能性を持つ事を示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

動脈の狭窄病変は、脳や心臓に閉塞性血管障害を起こす重要な原因のひとつであり、その病変の形成過程において血管平滑筋細胞の増殖は重要な役割を演じている。線維芽細胞増殖因子 (FGF) は血管平滑筋細胞に対し増殖因子として働き、血管狭窄病変の形成にもその関与が示唆されている。今回、FGF の働きを阻害するため、人為的に作成した裁断形の FGF 受容体を利用し、FGF の細胞内へのシグナルの遮断を試みた。COS-TPC 法により作成した自己増殖能を欠損させた組換えアデノウイルスにてラット大動脈の血管平滑筋細胞にこの裁断形の FGF 受容体を導入した。導入された血管平滑筋細胞は同受容体を十分に発現しており、同遺伝子の導入によって増殖の抑制効果が認められた。

以上よりアデノウイルスによる裁断形の FGF 受容体導入は、平滑筋細胞の増殖を抑制するものである事が示され、この

ウイルスベクターは、閉塞性血管障害における遺伝子治療への応用の可能性を持つ事を示唆された。

以上の研究は血管平滑筋細胞増殖に対する FGF の関与の解明に貢献し、閉塞性血管障害に対する遺伝子治療の基礎研究として寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認められる。

なお、本学位授与申請者は、平成 12 年 1 月 31 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。