The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Gene transfer of human prostacyclin synthase into the liver is effective for a treatment of pulmonary hypertension in rats
Author(s)	須原, 均
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43774
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【17】

氏　　名	須原　　均（すはら　ひとし）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　16635　号
学位授与年月日	平成14年1月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系専攻
学　位　論　文　名	Gene transfer of human prostacyclin synthase into the liver is effective for a treatment of pulmonary hypertension in rats. （ヒトプロスタサイクリン合成酵素の肝臓への遺伝子導入によるラットモデル肺高血圧症への効果）
論文審査委員	（主査） 教　授　松田　　暉 （副査） 教　授　金田　安史　　教　授　川瀬　一郎

論文内容の要旨

【目的】

肺高血圧症を伴う先天性心疾患や原発性肺高血圧において、Ca拮抗剤やβブロッカー等の治療に抵抗性の症例が多く存在し、かかる状況においては、近年、プロスタグランディン製剤の持続静脈内投与が有効であるとする報告がなされている。しかしながら、実際の臨床上持続静脈内投与には、困難を伴い、また、副作用も無視できない。近年、遺伝子導入を用いた治療法の研究が進んできており、肺高血圧症に対するプロスタサイクリンの内因的是正を目的とする治療が検討されている。しかし、肺循環への遺伝子導入は、実際の臨床上、呼吸機能への影響や遺伝子導入中の呼吸状態への影響が懸念される。そこで、今回、肺の上流にある肝臓に着目し、肝臓をdrug delivery organとした遺伝子導入を考慮し、内因性のプロスタサイクリン産生を増加させることで、肺高血圧を改善させる可能性があるかどうかを実験モデルを用いて検討した。

【方法ならびに成績】

ラット頚部にMonocrotaline（60mg/kg）を皮下注射し、4週間経過したラットを肺高血圧モデルとして使用した。その4週ラットを全身麻酔下、上腹部に小切開を加え、ヒトプロスタサイクリン合成酵素プラスミド（PGIScDNA）をHVJリポソーム法により、直視下にラット肝臓へ注入した。遺伝子導入1週間後、ラットの右室・大腿動脈圧を計測、また、血液サンプル中の6 ketoPGF 1 α濃度を測定した。その後、犠牲死させ、肝・肺の臓器を摘出、遺伝子発現を確認した。次に肺高血圧モデルに遺伝子導入したラット（P群）とコントロールとして、HVJリポソーム液のみを注入したモデル（C群）とで、その後の生存率を検討した。遺伝子導入1週間後の肝臓の免疫組織染色では、P群において、PGIS蛋白の強発現を認めた。血漿中6ketoPGF1α濃度は、P群35.4±4.4ng/mℓ、C群22.3±3.3ng/mℓ、p=0.0436であり、有意にP群でプロスタサイクリン濃度の上昇があると考えられた。右室・動脈圧比は、P群0.60±0.039、C群0.88±0.051、p=0.0036であり、P群で、有意に右室圧の低下があると考えられた。また、肺組織中のエンドセリン-1濃度は、P群10.42±2.01、C群19.24±2.82pg/mg proteinであり、P群で有意に低い傾向にあった。Caplan-Meirer法による生存曲線の比較では、C群に比し、P群において生存率が有意に改善する傾向であった（p=0.0375）。

以上よりMonocrotaline投与後、肺高血圧に陥ったラットの肺高血圧を肝臓でのPGIS発現により、内因性のプロスタサイクリン合成を増加させることで、肺高血圧を改善させる可能性があると思われた。

【総括】

1）肺高血圧ラットモデルにおいて、PGIS 遺伝子導入を用いた肝臓で PGIS の強発現が見られた。

2）PGIS 遺伝子導入により、モノクロタリン肺高血圧ラットの血漿中 6ketoPGF1α の増加及び右室/大腿動脈圧比の低下を認めた。

3）肝臓への PGIS 遺伝子導入により、同肺高血圧ラットの生存率の改善を認めた。

4）以上より、肝臓を drug delivery organ としたヒトプロスタサイクリン合成酵素遺伝子導入は、肺高血圧に対する治療法として有用である可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

肺高血圧の治療には、まだまだ難渋する症例が多く存在し、新しい治療法の開発が望まれている。近年、遺伝子治療への期待も広がってきているが、肺への遺伝子導入は、実際の臨床上、多々困難が予想される。

本研究では、肺高血圧症に対してプロスタサイクリン合成酵素の遺伝子を肝臓で発現させ、その産生物質であるプロスタサイクリンを肺循環に作用させることで、肺高血圧が改善しうることを初めて示した。肝臓への遺伝子導入は、実際に肝癌の臨床治療として、経皮的エタノール注入療法（PEIT）の手技が確立しており、同様の手技下で、重症肺高血圧症患者においても、少ない侵襲での治療が可能であると考えられる。

肝臓をプロスタサイクリンの drug delivery organ として利用した治療法の可能性を示唆した、本研究は、独創的であり、学位の授与に値すると考えられる。