

めた. fCAGGS-Epo 群の導入 1 週間後の Epo 1168 ± 1209 mU/ml, Ht 58.1 ± 3.7 % で, pCAGGS-Epo 群では Epo 1155 ± 1192 mU/ml, Ht 56.1 ± 4.0 % と fCAGGS 群の Epo 18 ± 1 mU/ml, Ht 43.7 ± 1.0 % とに比較し上昇を認めた. 導入 12 週間後の fCAGGS-Epo 群の Epo 251.2 ± 243.7 mU/ml, Ht 76.0 ± 3.3 % で, pCAGGS-Epo 群では Epo 66.3 ± 33.0 mU/ml, Ht 74.0 ± 3.4 % と 12 週間後まで有意の高値が持続した. Partial hepatectomy 後, 低下した血清 Epo 濃度は, 肝臓が再生しても低値のままであった. 遺伝子導入に伴う肝臓の組織学的異常は認められなかった.

【結論】 plasmid DNA と同様に PCR-amplified DNA fragment を尾静脈から肝臓に導入すると, 12 週間に渡る持続発現が認められた. PCR による DNA fragment の調整は, 大腸菌を用いた plasmid DNA の大量調整より簡便であり, 機能が未知の遺伝子の発現分析に有力な手段となりうる.

2 実験的自己免疫性心筋炎ラットに対する pCAGGS-CTLA4Ig プラスミド導入療法の効果

阿部 暁・埜 晴雄・林 学
吉田 剛・小村 悟・加藤 公則
小玉 誠・丸山 弘樹*・中澤 幹雄**
宮崎 純一***・相澤 義房

新潟大学大学院医歯学総合研究
科循環器学分野

同 内部環境医学講座 (第二内
科)*

新潟大学保健学科検査技術科学
専攻基礎生体情報学講座生体情
報工学**

大阪大学大学院医学系研究科幹
細胞制御分野***

【目的】 抗原特異的な T 細胞の活性化には, 抗原提示細胞の B7 ファミリーと T 細胞 CD28 とを介する副シグナルの存在が必要であるが, 可溶性 CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated molecule-4) は副シグナルをブロックすることにより免疫反応を抑制することが認められている.

CTLA-4 組み替え蛋白の投与あるいはアデノウイルスによる遺伝子導入治療によって自己免疫性疾患モデルや臓器移植時の免疫反応を有意に抑えることが報告されている. 実験的自己免疫性心筋炎 (以下 EAM) モデルは, その発症に抗原特異的 T 細胞活性が関与しており, アデノウイルスベクターによる CTLA-4 遺伝子治療は劇的な効果を上げている. 我々は同モデルに対しプラスミドを用いた遺伝子導入治療を行ない, その効果を検討した.

【方法】 Lewis ラットに対し EAM を発症させ, 治療法により 3 群に分けた. 可溶性 CTLA-4 にラット IgG1 の Fc 部分を結合させた CTLA-4Ig キメラ遺伝子を導入させた pCAGGS ベクター (pCAGGS-CTLA4Ig) による治療群を T 群 (n = 9), 対照プラスミド群を P 群 (n = 9), 無治療群を C 群 (n = 12) とした. day 0 にブタ心筋ミオシンで感作させ, day 1 に尾静脈内プラスミド急速静注投与を行ない, day 17 に心体重比, 組織所見および血行動態を検討した.

【結果】 C 群, P 群に比し T 群では心体重比は有意に小さかった. 組織学的には炎症細胞の浸潤の軽減を認め, T 群のいくつかは殆ど炎症所見が認められなかった. 血行動態では大動脈圧, 左室圧, dP/dTmax は有意に T 群で高く, 中心静脈圧, 左室拡張末期圧, dP/dTmin は T 群で有意に低かった.

【結論】 急速静注による pCAGGS-CTLA4Ig による治療は, 心筋炎の発症を強く抑制した.