

6 実験腸炎に対する HGF 遺伝子治療の検討

嶋 孝泰・鈴木 健司・河内 裕介
 韓 基東*・河内 裕*・清水不二雄*
 丸山 弘樹**・宮崎 純一***
 青柳 豊

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器
 内科学分野

新潟大学医学部付属腎研究施設分子病態
 学分野*

新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機
 能調節医学専攻内部環境医学講座**

大阪大学医学系研究科未来開発専攻分子
 治療学講座幹細胞制御分野***

【背景】Hepatocyte Growth Factor (HGF) は肝臓をはじめとする各種組織、臓器において再生因子としての機能を担っている。これまで劇症肝炎、急性・慢性腎不全、心筋梗塞、心筋症、肺線維症、血管障害などの実験モデルにおいて HGF 遺伝子発現ベクターの有効性が報告されている。一方、炎症性腸疾患においては宮崎医科大学第二内科でマウス実験腸炎に対してリコンビナント HGF を腹腔内投与する治療実験を試みられ、腸炎の改善傾向が報告されている。今回我々は、大阪大学で開発された遺伝子導入ベクター pCAGGS (宮崎ベクター) を用い、急性腸炎のモデルである DSS 腸炎に対して HGF 遺伝子治療を試みた。

【目的】HGF 遺伝子を導入し DSS 腸炎に対するその予防的効果を検討した。

【方法】10 週齢の B6 マウス 42 匹を治療群 (HGF + DSS)、病気群 (control + DSS)、HGF 遺伝子投与群、Control 遺伝子投与群に分類し検討した。Day 0 に Naked DNA を尾静脈から急速静注し、各群のプロトコールにしたがい 3% DSS あるいは蒸留水を自由飲水させた。Day 2, Day 5, Day 7 に屠殺し解析した。腸炎の程度の検討には体重、大腸腸管長、遠位大腸粘膜の HE 光顕像を用いた。大腸粘膜の再生を検討するために BrdU 染色を用いた。肝臓における HGF 遺伝子発現の検討には肝重量体重比と HGF 染色を用い、またその受容体である c-Met の発現も染色した。

【結果】体重は 3% DSS 投与群で Day 5 から有意に減少したが治療群で体重抑制傾向であった

($P < 0.12$)。大腸腸管長は 3% DSS 投与群で Day 5 から有意に短縮したが治療群で短縮抑制傾向であった ($P < 0.06$)。3% DSS 投与群における大腸粘膜 HE 光顕像の検討では、治療群において粘膜障害度および細胞浸潤数の軽減を認め、Crypt 丈長は治療群において Day 7 で有意に短縮抑制されていた。3% DSS 投与群での大腸における BrdU 染色では治療群において陽性細胞が有意に増加していた。肝重量体重比の検討では HGF 遺伝子導入群は Day 2, 5 で Control 群に比し増加していた。3% DSS 投与群における肝臓の HGF 染色では HGF 遺伝子導入群において陽性細胞数が有意に増加し、その受容体である c-Met 染色でも HGF 遺伝子導入群で陽性細胞が増加傾向であった。

【考察】Naked DNA をマウス尾静脈から急速静注すると主に肝細胞に導入されることが報告されている。今回、我々は 3% DSS 腸炎に HGF 遺伝子を導入しその効果を検討した。HGF 染色および肝重量体重比の検討により HGF が導入された肝細胞において HGF 産生が高まり、肝細胞自身に増殖因子として働いていることが考えられた。さらに HGF の全身的作用として DSS 腸炎における大腸粘膜の組織像および BrdU 染色の検討から、大腸粘膜上皮への炎症細胞浸潤を抑制する抗炎症作用、傷害された大腸粘膜上皮細胞の再生作用があることが考えられた。このように HGF は全身の上皮細胞に保護的に作用している。今後も様々な疾患でその治療薬として使用される可能性を有していると考える。HGF を遺伝子治療で用いる場合、その導入効率および副作用の点から検討すると動物モデルにおいては我々が用いた尾静脈から Naked DNA を急速静注する方法が有効であると考えられる。