

28U-am02

アデノウイルスベクター投与後早期の肝障害は、アデノウイルス遺伝子の発現抑制により軽減される

○清水 かほり^{1,2}, 櫻井 文教¹, 飯塚 俊輔¹, 立花 雅史¹, 西中 徹², 寺田 知行², 水口 裕之^{1,3,4} (¹阪大院薬, ²大阪大谷大薬, ³医薬基盤研, ⁴阪大 MEI セ)

【目的】アデノウイルス(Ad)ベクターは、遺伝子治療臨床研究で最も汎用されるベクターの一つであるが、全身投与後、肝障害を誘導することが大きな問題となっている。Ad ベクターによる肝障害は、投与数日内に誘導される早期のものと、投与 6 日以降に観察される後期のものに大別されるが、早期の肝障害は Ad ベクターによる自然免疫活性化が原因と考えられている。一方で我々は、microRNA を利用して Ad 遺伝子の発現を抑制可能な新規 Ad ベクター(Ad-E4-122aT)を開発済みであるが、本 Ad ベクターでは後期の肝障害のみならず、早期の肝障害も有意に軽減された。従って、Ad ベクターによる早期の肝障害は自然免疫活性化だけではなく、Ad 遺伝子の発現も関与していることが示唆された。しかしながら、Ad ベクターによる早期の肝障害及び自然免疫活性化、Ad 遺伝子の発現との関連についての報告はないことから、本研究において検討を行った。

【方法】Ad ベクター投与 6 時間後のマウス脾臓における各種サイトカイン発現量を、定量的 RT-PCR 法により測定した。マウス初代培養肝細胞に Ad ベクター及び各種サイトカインを作用させた後、細胞傷害性を lactose dehydrogenase 放出アッセイにより評価した。

【結果と考察】Ad ベクター投与後の脾臓中の各種サイトカイン発現量については、従来型 Ad ベクターと Ad-E4-122aT の間に有意な差はみられなかった。そこで初代培養肝細胞に Ad ベクター及び interleukin-6 (IL-6) を作用させたところ、従来型 Ad ベクター作用群では IL-6 存在下にて細胞傷害性が上昇した。一方、Ad-E4-122aT では、IL-6 存在下においても細胞傷害性に変化はみられなかった。以上より、Ad ベクターによる早期の肝障害は、Ad ベクターにより誘導される炎症性サイトカインが、Ad 遺伝子の発現による細胞傷害を増強することで誘導されることが示唆された。