

平成 21 年 4 月 9 日現在

研究種目： 基盤研究(B)
 研究期間： 2006 ～ 2009
 課題番号： 18390440
 研究課題名(和文) 新免疫寛容導入法の確立とメトロン遺伝子ゲノム内導入による移植腎永久生着の試み
 研究課題名(英文) A trial of permanent functional renal allografts: combined therapy using a novel approach involving induction of immune tolerance and MF1 gene transfection
 研究代表者 東 治人
 大阪医科大学・医学部・准教授
 研究者番号：40231914

研究分野：医歯薬学

科研ひの分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：(1) CTLA4 (2) ICOS (3) CD28-superagonist (4) CD28-B7 (5) レンチウイルス (6) MF-1 (7) HGF (8) MSP

1. 研究計画の概要

ラット腎移植モデルにおいて下記、1), 2)を同時に施行し移植腎の永久生着を目的とした。1) 3種類の抗体“改良型 CTLA4-Ig”、“Anti-ICOS-Ig”、および“CD28-SA”を併用することにより免疫寛容を導入する。2) MF-1 遺伝子を、レンチウイルスベクターを用いて移植腎組織に局所的に導入し、移植腎を長期的に保護する。

2. 研究の進捗状況

下記6つの実験群を作成し(Gp1-Gp6)、3種抗体投与による治療効果(免疫学的寛容導入の有無、移植腎機能、病理組織、および、生着延長効果)について検討した

実験群：Gp 1) Neo CTLA4-Ig単独投与、Gp 2) ICOS-Ig単独投与、Gp 3) CD28-SA-Ig単独投与、Gp 4) Neo CTLA4-IgとICOS-Igの併用投与、Gp 5) Neo CTLA4-Ig、ICOS-Ig、CD28-SA-Ig併用投与、Gp 6) vehicleのみの対照群

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

1) 3種抗体投与においては、予想に反してCD28-SA 単独投与群で最も高い生着延長効果がみられ、また、2匹のレシピエントに抗体投与によると思われる強い全身性の炎症反応を認めた。

2) MF-1 遺伝子発現は見られたが、3種類の抗体投与単独治療群と、3種類の抗体投与+MF-1 遺伝子導入併用治療群の間に、有意な治療効果の増強(移植腎組織の改善、生着延長効果)を認めなかった。

4. 今後の研究の推進方策

(1) 3種抗体投与において高い免疫寛容導入効果を得られなかったことを踏まえ、全く新しい免疫寛容誘導法“Treg バンクによる術后感作性免疫寛容療法”(レシピエントへの抗体直接投与を必用としない)を考案し、研究を進めている(すでに予備実験にて高率に、かつ安全にドナー特異的免疫寛容を誘導することに成功した)。

(2) MF-1 遺伝子導入効率をさらに向上させるため、レンチウイルスベクターの使用に加えて、造影剤を用いた超音波照射による新しい遺伝子導入法を併用することを考案し、現在研究進行中である

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

①Azuma H, Isaka Y, et, al. Superagonistic CD28 antibody induces donor-specific tolerance in rat renal allografts. Am J Transplant. 2008 Oct;8(10):2004-2014.

[学会発表] (計 1 件)

①Azuma H, Nomi H, et, al. Transfection of NFκB Decoy Oligodeoxynucleotides Using “Efficient Ultrasound-mediated Gene Transfer” into Donor Kidneys Prolonged Survival of Rat Renal Allografts”. International Congress of The Transplantation Society Aug. 11th. 2008, Sydney Australia

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]