

平成 21年 5月 25日現在

研究種目：基盤研究 C  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19591557  
 研究課題名（和文）潰瘍性大腸炎に対する新しい遺伝子デリバリーシステムを用いた Bcl-XL 遺伝子治療  
 研究課題名（英文） A Bcl-XL gene therapy for ulcerative colitis using a novel gene delivering system  
 研究代表者  
 小山文一（FUMIKAZU KOYAMA）  
 奈良県立医科大学 医学部 講師  
 研究者番号 40316063

## 研究成果の概要：

新しい遺伝子デリバリーシステム（アデノウイルス・キトサン複合体）を開発し、消化管への遺伝子導入を試みた。消化管特異的な遺伝子発現が得られたが、発現の程度は微弱であった。さらに Bcl-XL 発現アデノウイルス・キトサン複合体によるマウス潰瘍性大腸炎モデル（DSS 腸炎）に対する発症予防・治療効果を検討した。注腸投与にて、発症予防効果を認めたが、発症後の治療効果は認めなかった。アデノウイルス・キトサン複合体による消化管への遺伝子デリバリーシステムとしての可能性が示唆された。同時に、遺伝子発現性の向上を中心とした更なる改良の必要性が明らかとなった。

## 交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：アデノウイルス・キトサン複合体、潰瘍性大腸炎、DSS 腸炎、Bcl-XL、  
アデノウイルスベクター、キトサン、遺伝子デリバリーシステム

## 1. 研究開始当初の背景

潰瘍性大腸炎は、大腸粘膜にびらんや潰瘍が生じる炎症性腸疾患である。ストレス社会を反映して近年著しい増加傾向にある。難治性で、大腸全摘術を余儀なくされることが多く、新しい治療法の開発が望まれている。

## 2. 研究の目的

本研究は、遺伝子導入法を応用して潰瘍性大腸炎に対する新規治療法の開発をめざす

ものである。新しい遺伝子デリバリーシステム（アデノウイルス・キトサン複合体）を開発し、アポトーシス耐性遺伝子 Bcl-XL をマウス潰瘍性大腸炎モデルである DSS 腸炎に導入し、発症予防・治療効果を検討する。

## 3. 研究の方法

Bcl-XL あるいは lacZ 発現アデノウイルス・キトサン複合体を作成する。

lacZ 発現アデノウイルス・キトサン複合体

をマウスに経口あるいは注腸投与し、消化管への遺伝子導入性を検討する。

マウス DSS 腸炎に、Bcl-XL 発現アデノウイルス・キトサン複合体を、経口あるいは注腸投与し、発症予防・治療効果を検討する。

#### 4. 研究成果

Bcl-XL あるいは lacZ 発現アデノウイルスベクターを、キトサン溶液で調整し凍結乾燥させた。次にメタノール溶媒中で無水酢酸にてアセチル化し、再度凍結乾燥させ、アデノウイルス・キトサン複合体を作製した。

C57/BL6 マウスに、lacZ 発現アデノウイルス・キトサン複合体を経口あるいは注腸投与し、X-gal 染色にて遺伝子発現性を検討した。経口投与では、胃・上部小腸にごく微量な遺伝子発現が見られたが、小腸・大腸では遺伝子発現は認められなかった。注腸投与では、大腸にごく微量な遺伝子発現が見られたが、アデノウイルスベクターの注腸投与に比較すると、遺伝子発現の程度は弱かった。

Bcl-XL 発現アデノウイルス・キトサン複合体の DSS 腸炎に対する効果は、経口投与では、発症予防・発症後治療効果ともに認めなかった。注腸投与では、発症予防効果を認めたが、発症後治療効果は認めなかった。また発症予防効果もアデノウイルスの注腸投与に比較すると弱かった。

以上の知見から、アデノウイルス・キトサン複合体の消化管への遺伝子デリバリーシステムとしての可能性が示唆された。しかし、疾患への予防・治療効果を得るには、遺伝子発現性の向上を中心としたさらなる改良が必要である。

#### 5. 主な発表論文等

(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 0 件)

〔学会発表〕 (計 0 件)

〔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〕

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

小山文一 (FUMIKAZU KOYAMA)

奈良県立医科大学 医学部 講師

研究者番号 40316063

(2) 研究分担者

無

(3) 連携研究者

無