

論文審査の要旨

報告番号	総研第 598 号	学位申請者	松田 恵理子
審査委員	主査	宮田 篤郎	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	橋口 照人	副査 西尾 善彦
	副査	永野 聡	副査 三井 薫

Safe and low-dose but therapeutically effective adenovirus-mediated hepatocyte growth factor gene therapy for type 1 diabetes in mice

(1 型糖尿病マウスに対する安全性と低用量による治療効果を確保した肝細胞増殖因子 HGF アデノウイルス遺伝子治療)

1 型糖尿病 (T1D) は、 β 細胞が破壊されることで発症する自己免疫疾患である。インスリン補充療法が依然として治療の中心だが、低血糖の頻度が高く、安定した血糖コントロールは困難である。もう一つの治療法である膵島移植は第 3 相試験を終了し、効果的な血糖コントロールの改善が報告されたが、ドナー不足等の課題により全患者へは適用困難である。このような現状から、新たな治療法として生体内の残存 β 細胞を保護・増殖する治療法の開発が必要である。また、近年様々な疾患への遺伝子治療の医薬承認が進んでいるが、2020 年に海外で行われた臨床試験でベクターの高用量投与による致死性肝障害が報告され、投与量の検討も重要な課題となった。そこで学位申請者らは、生体内の残存 β 細胞を保護・増殖する安全かつ効果的な遺伝子治療法を開発するため、T1D モデルマウスを作製し、サイトメガロウイルス即時型エンハンサーと改変ニワトリ β -アクチンプロモーター (CA プロモーター) で肝細胞増殖因子 (HGF) 遺伝子を発現するアデノウイルスベクター (Ad.CA-HGF) の低用量 (3×10^8 pfu) 尾静脈投与を行い、治療効果を検証した。ウイルス投与日を 0 日目とし、投与 7 日前から投与後 7 日目までの期間は毎日、その後は毎週 (14 日目以降 77 日目まで) 血液採取を行い、血糖、血漿インスリン、血漿 AST 及び ALT の生化学的解析を行なった。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 治療 (Ad.CA-HGF) 群は、コントロール (Ad.CA-LacZ) 群に比較して、血糖値の上昇が抑制された。
- 2) アデノウイルスベクター投与 7 日後に、コントロール群では代償性のインスリン過剰分泌を認められたが、Ad.CA-HGF 群では抑制された。
- 3) アデノウイルスベクター投与後に肝障害は認めなかった。

Ad.CA-HGF 群の血糖値の上昇は抑制され、観察終了の 77 日後まで継続的な治療効果を確認した。これまでの先行研究で、HGF 受容体 c-Met を β 細胞特異的に破壊したマウスにおいて、糖尿病誘発状態では β 細胞の生存率が劇的に低下し、更に発症を早めるとの報告がある。このことから、本研究の低用量 Ad.CA-HGF 遺伝子治療の高血糖抑制効果は、HGF/c-Met シグナルを介した抗アポトーシス作用による β 細胞の保護であることが示唆された。

本研究は、臨床実用化を目標とした、T1D に対する低用量 Ad.CA-HGF 遺伝子治療の安全性と治療効果を検証したものであり、今後の T1D の治療戦略となり得る。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。