

助成研究発表

〈1〉 TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) 遺伝子導入 regulatory 樹状細胞を用いた関節リウマチに対する新規細胞・遺伝子治療法の開発

佐藤 克明

鹿児島大学医学部医動物学講座

本研究では関節リウマチでの自己反応性T細胞の抗原特異的クローン除去に基づく新規細胞・遺伝子治療法の開発の確立を目的として、アポトーシス誘導分子であるTRAILと樹状細胞に着目し、TRAIL遺伝子導入樹状細胞を用いたex vivo 遺伝子治療法の開発を行う。本研究は現在遂行中であり、これまでに得られた結果を以下に示す。

- 1) ヒトTRAIL発現組換えアデノウイルスベクターとマウスTRAIL発現組換えアデノウイルスベクターを作製した。これらのヒトあるいはマウス樹状細胞への感染によりTRAILの高発現が認められた。
- 2) 異系リンパ球混合反応において、ヒトおよびマウスTRAIL遺伝子導入樹状細胞ではCD4⁺T細胞に対する活性化能の著しい減弱が認められた。さらに、これらCD4⁺T細胞ではアポトーシスの誘導が認められた。
- 3) マウス異系骨髄移植モデルにおいて、未処置群は急性移植片対宿主病により死亡したが、マウスTRAIL発現組換えアデノウイルスベクターを移植前投与した実験群およびマウスTRAIL遺伝子導入樹状細胞を移植後投与した実験群では延命効果が認められた。さらに、これら延命効果が認められたマウスでは異系免疫応答が減弱していた。

以上の結果より、TRAIL遺伝子導入樹状細胞はアポトーシスの誘導を介したT細胞の抗原特異的クローン除去を行うことが明らかになった。今後は、「マウスリウマチ様関節炎モデルにおけるマウスTRAIL遺伝子導入マウス樹状細胞の治療効果の検討」を行う。