

# 主 論 文 要 旨

報告番号	甲 第 号	氏 名	寺川 光洋
主 論 文 題 目： レーザー誘起応力波を用いた遺伝子導入技術の組織工学応用に関する研究			
(内容の要旨)			
<p>1990年の米国におけるADA(Adenosine deaminase)欠損症を対象とした初めてのヒト遺伝子治療実施以来、治療対象となる疾患は年々増加し、2007年現在までに1000例を超える臨床試験が承認されている。遺伝子の導入により成長因子等の生成を増大できる遺伝子治療は、組織工学においても重要な技術である。その根幹技術である遺伝子導入法として、レーザーを用いる遺伝子導入法は空間制御性が高く、光ファイバで導光できるため経カテーテル的遺伝子治療へ適用できる特長を持つ。その中でレーザー誘起応力波(Laser-induced stress wave, LISW)を用いた遺伝子導入法は、さらにスループットが高く、深部組織への適用に優れるなどの利点を備えている。</p> <p>本研究は、LISWを用いた遺伝子導入技術を組織工学に応用することを目的として行われた。まずLISWの適用によりプラスミドDNAを<i>in vitro</i>で培養細胞に導入できることを示し、LISWの特性と遺伝子導入効率の関係を明らかにしている。さらに、各種細胞への遺伝子導入を試み、LISWによる遺伝子導入法が、異なる種類の細胞へも応用可能であることを示している。以上の成果に基づき、治療効果が期待される遺伝子の導入を実証し、組織工学への応用として高性能移植皮膚の作成を試みている。</p> <p>本論文は6章よりなる。第1章は序論であり、遺伝子導入とその研究動向について解説し、遺伝子導入技術に求められている課題について述べている。さらに組織工学について概説し、最後に本論文の目的と意義を述べている。第2章では、LISWの発生原理について概説した後、ナノ秒パルスレーザーを用いたLISWの発生実験とその特性について述べている。レーザー照射条件を変化させたときのLISW特性として、ピーク圧力、立ち上がり時間、圧力の時間積分値等の変化を明らかにしている。第3章では、LISWを用いた培養細胞への遺伝子導入実験について述べている。レポーター遺伝子を用いた実験により、LISWの特性と遺伝子導入効率の関係を明らかにし、遺伝子導入過程において重要な制御パラメータについて検討している。これらの結果に基づき、<i>in vitro</i>の培養細胞への遺伝子導入の機序について検討している。さらに、LISWによる遺伝子導入法が、異なる種類の細胞へも応用できることを実証している。第4章では、LISWを用いた遺伝子導入法の組織工学的応用として、移植皮膚の生着促進を目的とした肝細胞増殖因子発現遺伝子ベクターの導入実験結果について述べている。第一段階として、ラット皮膚へ前記の遺伝子を導入し、肝細胞増殖因子の生成の有無およびその濃度計測の結果を示している。第二段階として、ラット移植皮膚へ当該遺伝子を導入し、新生血管の生成に関する組織学的分析の結果を示している。遺伝子導入を適用した皮膚移植片を用いた移植では、血管新生が有意に促進されることを実証している。第5章では、LISWと生体組織との相互作用機序について述べている。さらに、LISWを用いた<i>in vivo</i>の遺伝子導入の機序について検討を行なっている。第6章では本研究により得られた成果を総括するとともに、将来展望を述べている。</p>			