

氏名	勝部 好裕
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第297号
学位授与年月日	平成25年7月3日
審査委員	主査 教授 内尾 祐司 副査 教授 奥西 秀樹 副査 教授 杉本 利嗣

論文審査の結果の要旨

低ホスファターゼ症はアルカリホスファターゼ(ALP)の活性低下によって骨化障害をきたす常染色体劣性遺伝子疾患である。現在のところ、妊娠中または生後早期に死亡する重症型に対する根本的治療はない。これに対して骨髄移植と同種間葉系幹細胞移植とを行う新規治療の臨床研究が進められているものの、その臨床効果は十分とはいえない。申請者は患者の間葉系幹細胞(MSC)に正常ALP遺伝子を導入し、これを移植する遺伝子治療の可能性を探るために以下の実験を行った。まず、患者由来MSCを骨髄より採取し培養後、その表面抗原の発現を調べた。その結果、患者由来MSCは健常人と同様の表面抗原発現を示していた。しかし、この細胞を分化培地で培養すると軟骨・脂肪への分化能は示したが、ALP活性は低く、骨分化能(石灰化能)は失われていた。次に、患者由来MSCに正常ALP遺伝子を導入し、導入細胞の機能回復を評価した。プラスミドベクターを用いて正常ALP遺伝子を患者由来MSCに導入し、ALP遺伝子を強制発現させた。その後、骨分化培養を行ったものの、導入細胞は細胞死に至った。このため、プロモーターをALP遺伝子自身のもので変えて、患者由来MSCにALP遺伝子を導入して骨分化培養を行うと導入細胞は石灰化能を獲得した。しかし、ALP遺伝子の導入効率が低く、細胞を安定して得ることが困難であった。そこで、自己不活化型レトロウイルスベクターにALPプロモーターと正常ALP遺伝子を組み込み、患者由来MSCに導入した。その結果、この導入細胞はALP蛋白を産生し、石灰化能が回復したが、表面抗原等、他の形質は導入前後で変化しなかった。さらに、導入細胞を多孔性ハイドロキシアパタイトに注入し、ヌードラットの皮下にこれを移植したところ、*in vivo*での新生骨形成能が確認された。以上から、本法によって正常ALP遺伝子を導入した低ホスファターゼ症患者由来MSCは、健常人由来MSCと同等の骨分化能(石灰化能)を持つことが明らかになった。本研究は、本疾患に対して拒絶されない患者自身の細胞を用いた細胞移植治療の可能性を拓くとともに、他の遺伝子疾患治療への応用にも繋がるものである。以上を総合的に評価して、本研究は学位授与に値すると判断した。