

receptor (KDR), NO synthase 3 (NOS3), SDF1, and chemokine (C-X-C motif) receptor 4 (CXCR4) were also assessed. Compared with controls, CB ECFCs were decreased in CDH. CDH ECFCs had reduced potential for proliferation and migration. Their capacity for NO production was enhanced but response to VEGF was blunted. Total length of capillary-like structures in the tube formation assay was not significantly different between study groups. There was no difference in plasma VEGF and SDF1 α concentrations and ECFC mRNA expression of VEGF-A, FLT1, KDR, NOS3, SDF1, and CXCR4 between CDH and control subjects. In conclusion, CB ECFC function is disrupted in CDH, but these changes may be caused by mechanisms other than alteration of VEGF-NO and SDF1-CXCR4 signaling.

P2-20.

肺線維症に対する miR-29b 補充療法

(社会人大学院博士課程 3 年分子病理学)

○山田 侑子

(分子病理学)

高梨 正勝、上田しのぶ、黒田 雅彦

(動物実験センター)

須藤カツ子

【背景及び目的】 肺線維症は難治性疾患であり、その治療法は未だ確立されていない。現在までの低分子医薬、抗体医薬などの既存の治療法は患者の QOL が低く、革新的な治療法の開発が望まれている。近年、新たな分子標的医薬品として核酸医薬が注目されているが、生物学的な不安定性と、TLR を介した自然免疫応答の誘起を伴うこと等の問題点により、実用化には至っていない。

これまでの研究から miR-29b は TGF- β 下流の標的分子を抑制することで、肺線維症の治療効果を示すことが報告された。今回我々は、miR-29b を応用した肺線維症治療の実現化を考え、核酸医薬の問題点を克服するために特徴的な二次構造を持つ一本鎖 RNA の開発を行った。本研究では、肺線維症モデルマウスにこの核酸医薬を吸入投与することで、新規の治療法の開発を目指す。

【方法】 はじめに *in vitro* での miR-29b の効果を調

べるために、マウス線維芽細胞である NIH/3T3 細胞に TGF- β を添加し、同時に miR-29b を遺伝子導入し、24 時間後に細胞を回収した。miR-29b の標的遺伝子である collagen 1a1、collagen3a1 は肺の線維化の評価に重要な遺伝子であり、これらの mRNA 発現を qRT-PCR で解析した。次に、ブレオマイシン誘導性肺線維症モデル動物を C57BL/6J マウスを用いて作成し、miR-29b を点鼻投与した。左肺からは RNA を抽出し、collagen 1a1、collagen 3a1 の mRNA 発現を qRT-PCR によって解析を行った。また、右肺より組織標本を作成し、HE 染色、マッソン・トリクローム染色にて線維症の治療効果を評価した。

【結果】 *in vitro* および *in vivo* での miR-29b 処理により、標的分子である colla1 mRNA の有意な発現低下がみられた。また、組織学的な線維化の改善が確認された。

【結語】 一本鎖 miR-29b は肺線維化に対し抑制効果があると考えられた。今後、従来の二本鎖 RNA と相違点に関して検討する予定である。

P2-21.

ゲノム編集技術を用いた、難治性疾患の分子機構解明に向けた検討

(大学院修士課程 2 年分子病理学、国立成育医療研究センター研究所再生医療センター細胞医療研究部)

○小林 広香

(国立成育医療研究センター研究所 再生医療センター細胞医療研究部)

佐藤 麗、豊田 雅士、梅澤 明弘

(国立成育医療研究センター研究所 システム発生・再生医学研究部)

山下 聡、原 聡史、高田 修治

(分子病理学)

黒田 雅彦

疾患 iPS 細胞 (人工多能性幹細胞) 研究が著しく発展する中、難治性疾患の病態解明に向けた分子レベルでの研究としてゲノム編集技術が注目されている。毛細血管拡張性運動失調症 (AT) は、免疫不全症や耐糖尿異常、早老症、放射線高感受性、高頻度の腫瘍発生、多臓器にわたる障害が起こり様々な