

氏名	増 田 郁 也
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第1578号
学位授与の日付	平成9年3月25日
学位授与の要件	医学研究科外科系眼科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Gene transfer with liposomes to the intraocular tissues by different routes of administration (異なった投与経路でのリポソームを用いた眼球組織への遺伝子 導入)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 難波 正義 教授 関 周司

学位論文内容の要旨

生体内への遺伝子導入に用いられる胆体としては、アデノウイルス、レトロウイルス、ヘルペスウイルスなどのウイルスベクターが知られているが、その安全性については未だ問題がある。著者は、生体への毒性が少ない3種のリポソーム胆体として用いて、眼球組織へ遺伝子導入が可能かどうかを、点眼、前房内注入、硝子体内注入、網膜下注入の4経路で検討した。その結果すべての投与経路で、眼球組織に導入遺伝子の発現がみられた。特徴的な点として、点眼では網膜神経節細胞層に、硝子体内注入では網膜色素上皮に導入遺伝子が発現していた。また前房内注入では、角膜内皮に、網膜下注入では視神経のグリア細胞に導入遺伝子の発現がみられた。3種類のリポソームのうち、TMGリポソームによる導入効率が最も良好であった。今後、眼球の標的とする組織に選択的に遺伝子を導入することが可能となれば、リポソームは遺伝子治療のための有効な胆体になりうると考えられる。なお、本論文は共著論文であり、共著者の協力を得て完成したものである。

論文審査結果の要旨

本研究は未だ潜在的問題を残すウイルスベクターの代わりに、生体への毒性が少ないリポソームを用いて、ラット眼球組織への遺伝子導入が可能であるかどうかを、点眼、前房内注入、硝子体内注入、網膜下注入の4経路で検討したものである。3種の陽性荷電リポソームを用い、 β -ガラクトシダーゼの発現プラスミドを上記の経路でラット眼球に投与し、1日、1週間、1ヶ月後に摘出した眼球をX-galで組織染色し、遺伝子の導入と発現を検討した。その結果、全ての投与経路で眼球組織に導入遺伝子の発現が見られた。特徴的な点として、点眼では網膜神経節細胞層に、前房内注入では角膜内皮に、硝子体内注入では網膜色素上皮に、網膜下注入では視神経グリア細胞に発現が見られ、全体に共通して毛様体上皮と虹彩実質での発現がかなり高頻度に見られた。また用いたリポソームの中ではTMGリポソームが最も効率が高かった。導入遺伝子の発現は1ヵ月後でも少し減弱するものの明らかであった。

以上の様に、本研究はリポソームによる眼球への遺伝子導入はウイルスベクターより効率は低いものの可能であり、今後標的細胞への選択性を改良することによって、リポソームが眼科領域で角膜修復などの遺伝子治療のための有効な担体となりうることを示した価値ある業績である。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。