

氏名	趙 丹 丹
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1686号
学位授与の日付	平成10年3月25日
学位授与の要件	医学研究科病理系細胞工学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Gene Transfection by Cationic Liposomes: Comparison of the Transfection Efficiency of Liposomes Prepared from Various Positively Charged Lipids (陽性荷電リポソームによる遺伝子導入効率の比較検討)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 関 周司 教授 難波 正義

### 学位論文内容の要旨

近年、種々の疾患に対する新しい治療の試みとして、遺伝子導入法が注目されている。本研究では、ルシフェラーゼ遺伝子をレポーターとして用い、種々のリポソームのキャリアとしての有効性を評価した。陽性荷電リポソームとして、TMAG/DLPC/DOPE、DC-Chol/DOPE、あるいはDDAB/DOPEによって構成される Multilamellar Vesicles (MLV)、Small Unilamellar Vesicles (SUV)、および Dehydration Rehydration Vesicles (DRV) を調製し遺伝子を封入したところ、いずれの陽性荷電リポソームでも、有効な封入効率が確認された。とりわけ、TMAG リポソームでは、リポソームの形態に関係なく高い封入効率が示された。細胞への遺伝子導入効率については、血清の有無、脂質の組成、およびリポソームの形態などの条件により違いが現れるが、TMAG を用いる場合では何れの条件でも高い効率が認められた。血清存在下で TMAG からなる MLV の種々の哺乳動物細胞に対する遺伝子導入効率を調べたところ、用いた何れの細胞に対しても有効な導入効率が認められた。しかしながら、その程度は様々で、接着性の細胞に対してより有効であった。この様に、キャリアとして陽性荷電リポソームを用いる遺伝子導入法は、遺伝子治療に有効な手段である。とりわけ、TMAG リポソームを用いると効果的な遺伝子導入が期待できる。

### 論文審査結果の要旨

本研究はリポソームによる遺伝子導入の系において、化学組成や構造の異なる様々なリポソームを用いてそれらの遺伝子導入効率を比較検討したものである。レポーター遺伝子としてルシフェラーゼ遺伝子を用い、TMAG/DLPC/DOPE、DC-Chol/DOPE、DDAB/DOPE などの混合脂質からなる多層、単層、および再膨潤リポソームに封入して、COS-1、BEK、FLK、C8、H226Br、P3U1、各細胞を受容細胞として導入した。遺伝子の封入効率は何れのリポソームもかなり良好であったが、特にTMAG リポソームが最高であった。細胞への遺伝子導入効率は種々の条件で大きく異なるが、TMAG リポソームは何れの条件でも良好な結果を与えた。更に、種々の哺乳動物細胞に対する遺伝子導入効率を血清存在下にTMAG多層リポソームを用いて検討したところ、血球系細胞以外は良く導入され、特にCOS-1、C8 細胞が格段に高い効率を示した。

これらの結果から、陽性荷電リポソーム、特にTMAG リポソームは血清存在下でも使用できるため、実際に生体内においても適用できる事が示された。本研究では得られたデータが何れも相対的なもので、他の研究結果とは直接対比できないものの、対照としたリポフェクチンなど市販の製品よりはるかに良好な結果を得ており、今後の臨床応用も期待されることである。

以上のように、本研究は遺伝子治療への将来の応用を展望し、遺伝子や他の物質の細胞への導入という重要なステップにおいて、TMAGなどの陽性荷電リポソームが有効であることを示した点で意義のある研究成果と認めた。

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。