

Egln3、Versican、Myocardin、Rab39b、Timp1 の 5 つの遺伝子の発現は IL-13 刺激により、平滑筋のみ IL-4R を発現させたマウスでは正常コントロール群と同様に発現上昇し、IL-4R KO では増加しないことが明らかになった。これらの 5 つの遺伝子の発現増大に、平滑筋の IL-4R が関与していると考えられる。以上のことから、平滑筋でのこれらの遺伝子の発現増大が気道過敏症の発症に関連していることが示唆された。

以上の研究成果は気道過敏症の機序の解明、アレルギー抑制薬の開発に繋がるものとして期待できる。

最後に、留学の機会を与えてくださった、東京医大の皆様改めて感謝の辞を申し上げます。

R3 村松 大弐 (眼科学講座)

【留学先】

Johns Hopkins University, Wilmer Eye Institute, Baltimore、メリーランド州、USA

【留学期間】 赴任日：平成 20 年 1 月 7 日

帰国日：平成 22 年 3 月 31 日

【研究テーマ】

「ニューロトロフィン遺伝子治療による、網膜色素変性モデルでの視細胞死抑制」

現在、未来の治療法として注目をされているものの 1 つに遺伝子治療があげられる。これは長期間にわたって、治療促進因子のある内因性タンパク質を生体の内部で発現させて疾病をコントロールすることを目的としており、ある種の疾患に対してはすでに臨床トライアルも進行中である。

眼科領域において、視細胞タンパク質の遺伝子発現異常のため確定した治療方法もなく失明に至る遺伝性眼疾患の代表格に網膜色素変性 (RP) が挙げられる。

今回の留学では、神経栄養因子である brain-derived neurotrophic factor (BDNF) や glial cell derived neurotrophic factor (GDNF) をアデノ随伴ウイルスベクター (AAV) に組み込み、RP モデルである遺伝子改変マウス (rd10 mice) や遺伝子改変ラット (RCS rats、S334ter-4 rats) を対象に視細胞死抑制のための遺伝子治療の研究を行った。

まず AAV-Gdnf と AAV-BDNF、そしてコントロールとして AAV-GFP を網膜下腔に投与し、GFP の発現細胞を蛍光顕微鏡の使用で確認することにより遺伝子導入を調べた。さらに治療群での BDNF、GDNF RNA の発現を real-time PCR 装置を使用して調べた。

その後、BDNF や GDNF を RP モデルの網膜下腔に投与して、視細胞死の抑制研究を行った。各週齢の RP モデル動物において、治療群では非治療群に比して有意に網膜変性を抑制することを網膜電図の利用で電気生理学的に確認した。またローダミンを用いた免疫染色で視細胞の数を計測し、さらに網膜外顆粒層の厚みを計測する組織学的アプローチも行い、解剖学的にも有意に視細胞死を抑制していたことを示した。

上記の実験結果の一部は 2010 年 5 月にフロリダで行われた世界最大クラスの眼科学会 ARVO meeting にて発表した。今後は BDNF、GDNF の 2 つのニューロトロフィンのコンビネーション治療実験を考慮している。