

菅 智宏氏の学位論文審査の要旨

論文題目

レンチウイルスベクターを用いたマウス骨格筋遺伝子導入
ならびに筋線維タイプ別のMSCVプロモーター活性の検討
(Lentiviral mediated gene therapy for mouse skeletal muscle and analysis of muscle
fiber type-predominant MSCV promoter activity)

Duchenne 型筋ジストロフィーは重篤な遺伝性筋疾患であり、現在までに有効な治療法はない。遺伝子治療の研究においては、HIV-I を改変したレンチウイルスベクターは分裂期・非分裂期の哺乳動物細胞ゲノムに効率よく導入され、極めて長期間の遺伝子発現が実現できることが知られている。申請者は筋ジストロフィーの治療を目的としてレンチウイルスを用いた骨格筋を標的とした遺伝子治療の研究を行い、Murine Stem Cell Virus (以下 MSCV) プロモーターの有用性を確立するために、筋線維タイプ別のプロモーター活性について検討した。

まず MSCV プロモーターでドライブする EGFP を組み込んだレンチウイルスベクター (LvMSCV-EGFP) をマウス骨格筋に直接遺伝子導入を行い、組織学的に遺伝子発現にういて評価した。その結果、筋線維、初代培養筋芽細胞、および注入された筋より分離した筋管細胞においていずれも導入遺伝子発現が観察された。また、遺伝子発現は直接導入を行った筋組織において筋線維別に発現強度に差がみられた。次に LvMSCV-EGFP を 2 細胞期胚へ導入することでトランスジェニックマウスを作製し、このトランスジェニックマウス骨格筋での遺伝子発現を評価、解析を行った。その結果、トランスジェニックマウス骨格筋では EGFP の発現は type I 線維と type IIA 線維で最も強く、type IID/X 線維が中間で type IIB 線維で最も弱い傾向がみられた。これらの結果から、レンチウイルスベクターは骨格筋線維のタイプに依存して、効率よく遺伝子を導入発現できることが判明した。

これらの研究から筋ジストロフィーにおいて type I 線維と type IIA 線維の機能改善には MSCV プロモーターを用いた遺伝子治療が有効であると考えられた。また、レンチウイルスベクターにより作製されたトランスジェニックマウスはプロモーター/エンハンサー活性を評価するのに有用であることが示唆された。遺伝子導入後の筋線維タイプ別のプロモーター/エンハンサー活性を解析したことは遺伝子治療の今後に有用な知見をもたらしたものである。

質疑では呼吸筋機能評価の方法、トランスジェニックマウスの作成方法と評価方法、筋ジストロフィー症における遺伝子治療研究の現状と展望、遺伝子治療以外の治療研究との関連などについて幅広い討議が行われた。申請者からは適切な回答が得られた。本研究は筋ジストロフィー症という難病の治療にむけた研究において、確実に治療研究を進める成果をもたらしたものとして評価され、学位を授与するに値すると判断した。

審査委員長 小児科学担当教授

菅 智宏

審査結果

学位申請者名：菅 智宏

分野名またはコース名：神経内科学

学位論文題名： レンチウイルスベクターを用いたマウス骨格筋遺伝子導入
ならびに筋線維タイプ別の MSCV プロモーター活性の検討
(Lentiviral mediated gene therapy for mouse skeletal muscle and
analysis of muscle fiber type-predominant MSCV promoter activity)

指導： 内野 誠 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成23年2月8日

審査委員長 小児科学担当教授

遠藤 文夫

審査委員 病態情報解析学担当教授

安東 由喜雄

審査委員 医療情報医学担当教授

宇宿 功市郎