

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 青山 豊

論 文 題 目

Wnt11 gene therapy with adeno-associated virus 9 improves the survival of mice with myocarditis induced by coxsackievirus B3 through the suppression of the inflammatory reaction


(アデノ随伴ウイルス9を用いたWnt11遺伝子治療は炎症反応の抑制を介してコクサッキーウイルスB3性心筋炎に罹患したマウスの生存率を改善させる)

論文審査担当者

主 査


名古屋大学教授

委員

木村 茂 


名古屋大学教授

委員

豊岡 伸哉 

名古屋大学教授

委員

松本 正 

名古屋大学教授

指導教授

室原 豊明 

論文審査の結果の要旨

今回、コクサッキーウイルス B3 (CVB3) 性心筋炎に罹患したマウスにおいて、アデノ随伴ウイルス 9 を用いた Wnt11 遺伝子治療の効果を検討した。まず、組み換えアデノ随伴ウイルス (rAAV9) ベクターを介した遺伝子導入は効率的であり、心筋特異的かつ持続的であることを確認した。また、rAAV9 を介した Wnt11 遺伝子治療によって、心筋への炎症細胞の浸潤や炎症性サイトカインなどの抑制を通して心機能や生存率を改善させることを確認した。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. AAV はカプシド蛋白の serotype により親和性が大きく異なり、カプシド蛋白と細胞表面の蛋白との親和性に基づいて感染性が決定されると考えられている。AAV9 のカプシド蛋白は心筋細胞に親和性が高いことが知られている。
2. Wnt 蛋白は組織に接着し続ける特徴があり、実験的にはヘパリン存在下で溶液中に溶解出すことが報告されており、我々も確認している。したがって、Wnt11 は心筋細胞に感染し心筋組織内においてのみ作用していると考えられる。血中に溶解出す Wnt11 蛋白はほとんど存在しないと考えられるため、我々の実験では心臓での炎症の抑制が主体と考えられる。
3. 我々は炎症細胞の心筋組織内への浸潤が抑制されていること、また組織内の炎症性サイトカインの産生が抑制されていることを確認した。したがって、炎症性細胞に対する Wnt11 の効果によると考えている。ただし、Wnt11 がコクサッキーウイルスの感染を受けた心筋細胞を直接保護している可能性は否定できない。
4. 感染した心筋内のコクサッキーウイルスを定量することで、Wnt11 がコクサッキーウイルスの増殖などへ影響を持つか調べるのが可能かもしれないが、今回評価はしていない。
5. AAV9 の既感染であった場合、今回の遺伝子治療効果が減弱してしまう可能性は否定できない。また、実際の治療では AAV9 を感染させて予め Wnt11 が作用するように準備しておくことはできない。また、コクサッキーウイルスの感染後に AAV を作用させた場合、発現までに数日以上はかかることから効率的な治療とはならない。今回の研究で Wnt11 が心筋炎で治療的効果を持つという事実が確認されたことから、現実的には安定した Wnt11 蛋白を直接投与するのが理想的だと思われる。ただし、現在安定した活性化 Wnt11 蛋白の精製は技術的にできておらず、その技術の進歩を待つことになる。

本研究は、ウイルス性心筋炎における将来有望な新しい治療法を確立する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	青山 豊
試験担当者	主査	木村 完  豊 國 伸 哉  松下 正 		
	指導教授	室原 豊 明 		
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. AAV9の感染はなぜ心筋特異的であるか。他のAAVと何が違うために心筋特異的なのか。 2. Wnt11が炎症を抑制する機序に関して、心筋での炎症抑制のみでなく全身における炎症抑制についてはどうか。 3. Wnt11の治療効果はコクサッキーウイルス感染による直接的な傷害を抑制しているのか、その後の過剰な生体反応による傷害を抑制しているのかどちらの機序であるか。 4. Wnt11を先行投与することによるコクサッキーウイルス感染自体に変化はないか。 5. ヒトの場合AAV9の既感染であった場合、今回の研究の遺伝子治療はどのような影響を受けると考えられるか。 <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、循環器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				