

## 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 馬嶋 剛

論 文 題 目

Herpes Simplex Virus Vector-Mediated Gene Delivery of Poreless TRPV1 Channels Reduces Bladder Overactivity and Nociception in Rats

(単純ヘルペスウイルスによるporeless TRPV1受容体の遺伝子導入は、ラットにおける膀胱過活動及び侵害受容性疼痛を軽減する)

論文審査担当者

主 査


委員

名古屋大学教授

宮田 卓雄 

委員

名古屋大学教授

長谷川 好規 


委員

名古屋大学教授

木村 宏 

指導教授

名古屋大学教授

後藤 百万 

## 論文審査の結果の要旨

本研究では、poreless TRPV1 遺伝子を挿入した単純ヘルペスウイルスベクターを用いることにより、膀胱炎モデルラットの膀胱および求心路の TRPV1 受容体の活性を抑制した。ベクターを注入したラットは、コントロールに比べて膀胱過活動及び侵害受容性疼痛が軽減することが示された。従って、本ウイルスベクターは間質性膀胱炎や過活動膀胱などにおいて有効な治療法になる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. TRPV1 受容体は 4 量体を形成している。このサブユニット内に存在する TRP like domain を欠損させると、4 量体形成に異常を来たしイオンチャネルが機能異常を来たす。この TRP like domain を欠損させた TRPV1 が poreless TRPV1 受容体である。以前の報告によると、poreless TRPV1 遺伝子は、dominant negative として機能することが知られている。従って、野生型 TRPV1 サブユニットは存在するものの、poreless TRPV1 サブユニットが一つでも組み込まれた場合、機能抑制に繋がる。

2. 本研究に用いられた単純ヘルペスウイルスベクターは、最初期遺伝子である ICP4 及び ICP27 を、また最初期遺伝子である ICP22 および ICP47 のプロモーターを欠損している。以前の研究において、これらの遺伝子を欠損したヘルペスウイルスは神経細胞において自己複製されないことが確認された。またこれらの遺伝子を補填する cell line において、自己複製が確認された。従って、本研究における実験系においても同様に自己複製できないものとする。

3. 以前の研究において、単純ヘルペスウイルスベクターを膀胱壁内に注入した後、後根神経節におけるウイルス mRNA 量の経時的変化を RT-PCR 法により解析された。その結果、ウイルス mRNA 量はウイルス投与後漸減するが、4 週間においてもなお同定された。従って 4 週間は効果持続が期待されるが、さらなる検討が必要である。

4. 本研究で用いたウイルスベクターは、ヒト単純ヘルペスウイルス (HSV) を基礎にしている。HSV は本来的に知覚神経末端より取り込まれ、神経を逆行性に上行し後根神経節に留まる性質を有している。この性質は、ICP4 や ICP27 などの遺伝子欠損型ベクターにおいても保持されることが以前の研究において示されている。従って、自己複製に必要とされるこれらの遺伝子は、ウイルスの伝播には影響していないものと考えられる。

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	馬嶋 剛
試験担当者	主査	宮田 卓彦	長石 昭雄	木村 宏
	指導教授	後藤 百子		

## (試験の結果の要旨)

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。

1. 本研究では、ウイルスベクターにより変異型TRPV1受容体を膀胱知覚路へ導入しているが、野生型TRPV1遺伝子は存在しているため、TRPV1アゴニストに反応するはずである。ウイルスベクターがTRPV1アゴニストに対する反応性を低下させている機序について説明せよ。
2. 本研究において使用されているウイルスベクターは自己複製しないように設計されているとのことだが、その信憑性について答えよ。
3. 本研究において使用されたウイルスベクターの、期待される効果持続時間について答えよ。
4. 自己複製欠損ベクターにも関わらず、なぜ後根神経節にまで上行することができたのか答えよ。

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、泌尿器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。