

別紙 1-1

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 高井 峻

論 文 題 目

Effects of herpes simplex virus vectors encoding poreless TRPV1 or protein phosphatase 1 α in a rat cystitis model induced by hydrogen peroxide

(ラット過酸化水素水膀胱炎モデルにおける Poreless TRPV1、Protein Phosphatase 1 α 導入単純ヘルペスウイルスベクターの効果)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

木 村 宏 


名古屋大学教授

委員

石 山 彰 一 


名古屋大学教授

委員

平 田 仁 

名古屋大学教授

指導教授

後 藤 百 介 

論文審査の結果の要旨

今回、過酸化水素水により膀胱炎を惹起したラットモデルを作成し、HSV ベクターを用いた TRPV1 をターゲットとした遺伝子治療の有効性を検証した。膀胱内圧測定の結果、膀胱炎モデルで短縮した排尿間隔が治療群で有意に延長しており、レジニフェラトキシン誘発膀胱痛の程度が治療群で有意に低下した。Poreless TRPV1、PP1 α 遺伝子を導入した HSV ベクター治療は、過酸化水素水膀胱炎ラットの頻尿、膀胱痛を有意に抑えた。いずれの治療法も、膀胱粘膜の NGF の過剰発現を抑えることで膀胱炎症を抑える効果がある可能性が示唆された。TRPV1 をターゲットにした HSV ベクターを利用した遺伝子治療は、IC/BPS 治療における新規治療として有効な可能性が示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 間質性膀胱炎の病態は部分的にしか解明されておらず、そのため確立された動物モデルが存在しないという問題点が指摘されている。類似した病態のモデルを作成、使用することが現状の対応策であるが、その際病態の持続時間の短さが問題となる。今回使用した過酸化水素水膀胱炎モデルでは、過去に使用されてきた膀胱炎モデルと比較して、炎症の影響が比較的長期に持続することが示されており、間質性膀胱炎のモデルとしてはより適切であると考えられる。
2. TRPV1 を抑制する作用のある遺伝子治療により、過酸化水素水膀胱炎モデルの頻尿、膀胱痛が改善する効果が得られたが、同時に膀胱粘膜の NGF 発現量の低下作用があり、組織学的な膀胱炎症所見も改善していた。これらのことから、この遺伝子治療は、過剰発現した膀胱 NGF を抑えることで膀胱の炎症を改善し、それにより頻尿、膀胱痛などの症状改善につながることを示唆された。
3. HSV ベクターを使用した遺伝子治療を局所的に行うことにより、全身投与では副作用の強い遺伝子の導入も安全に行える可能性がある。また、病態解明が不十分な疾患である間質性膀胱炎においても、TRPV1 をターゲットとすることで、痛みや膀胱過敏に伴う頻尿などの症状を対象にすることで有効な治療が行える可能性が示唆された。

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	高井峻
試験担当者	主査	木村 宏	副査 ₁	丸山 彰一
	副査 ₂	平田 仁	指導教授	後藤 百
(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. 間質性膀胱炎の動物モデルの問題点について 2. 過酸化水素水膀胱炎モデルの遺伝子治療の効果発現機序について 3. HSVベクターを使用した間質性膀胱炎の遺伝子治療の展望について <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、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。</p>				