

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

松崎 泰教 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Generation of a neurodegenerative disease mouse model using lentiviral vectors carrying an enhanced synapsin I promoter

（レンチウイルスベクターを用いた改良型SynapsinIプロモーターによる神経変性疾患モデルマウスの作出）

Journal of Neuroscience Methods 223: 133-143, 2014

Yasunori Matsuzaki, Miho Oue, Hirokazu Hirai

論文の要旨及び判定理由

中枢神経系全体の神経細胞が障害される神経変性疾患について、遺伝子組換え動物を用いた解析を行うためには、中枢神経系全体に神経細胞特異的かつ強力に遺伝子を発現するプロモーターが必要である。一般に細胞種特異的プロモーターは、ウイルス由来プロモーターと比較してプロモーター活性が弱く発現領域も限定的である。これは神経細胞特異的プロモーターにおいても同様であり、中枢神経系の神経細胞特異的に、導入遺伝子を強力に発現させるプロモーターは存在しなかった。本論文では中枢神経系全体の神経細胞で導入遺伝子を発現するプロモーターを開発することを目的とし、まず、過去に報告されている神経細胞特異的プロモーターの文献を検討し、神経細胞への特異性が高く、比較的強いプロモーター活性をもつSynapsin Iプロモーターに着目している。プロモーター活性を増強させるminimal CMV配列あるいは、CMV enhancerを付加した、種と長さの異なるSynapsin Iプロモーターを作製し、そのプロモーターをマウスの小脳を用いて解析したところ、rat由来で長さが1.0kbのSynapsin Iプロモーターに、minimal CMV配列を付加したrat Synapsin I - minimal CMVプロモーターが、プロモーター活性と神経細胞特異性の両面で優れていることを明らかとしている。このプロモーター制御下で遺伝子を発現するトランスジェニックマウスは、マウス中枢神経系全体の神経細胞で導入遺伝子を発現している。次に中枢神経系の神経細胞が広く障害を受ける脊髄小脳失調症1型のモデルマウスを、開発したプロモーターを用いて作製したところ、得られたマウスは顕著な運動失調を示していた。免疫染色法で解析したところ、中枢神経系全体に原因遺伝子を発現しており、小脳皮質分子層の萎縮など、脊髄小脳失調症に特徴的な病態も観察され、脊髄小脳失調症1型の良いモデル動物であると考えられた。SynapsinIプロモーターは種を超えて配列がよく保存されていることから、開発されたプロモーターは、げっ歯類のみならずサルなど非ヒト霊長類を用いた神経科学研究への応用も期待できる。

以上の成果は、医学の発展に大きく貢献できるものと認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（平成26年2月19日）

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 神経薬理学分野担任	白尾 智明	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 分子細胞生物学分野担任	石崎 泰樹	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 脳神経内科学分野担任	池田 佳生	印

参考論文

1. The murine stem cell virus promoter drives correlated transgene expression in the leukocytes and cerebellar Purkinje cells of transgenic mice.

（Murine Stem Cell Virusプロモーターは、遺伝子組換えマウスの白血球細胞と小脳プルキンエ細胞に 관련된 遺伝子発現を誘導する。）

PLoS One 7(11): e51015, 2012

Oue M, Handa H, Matsuzaki Y, Suzue K, Murakami H, Hirai H.

2. Kv3.3 channels harboring a mutation of spinocerebellar ataxia type 13 alter excitability and induce cell death in cultured cerebellar Purkinje cells.

（脊髄小脳変性症13型の変異を持つKv3.3チャネルは、培養系の小脳プルキンエ細胞において興奮性の変化と細胞死を引き起こす。）

Journal of Physiology 592: 229-247, 2014

Irie T, Matsuzaki Y, Sekino Y, Hirai H.

（様式6, 2頁目）

最終試験の結果の要旨

1. 遺伝子組換え動物作出においてレンチウイルスベクターを用いた場合の欠点について
2. Synapsin Iプロモーターが神経細胞特異的に遺伝子発現を誘導するメカニズムについてそれぞれ試問し、満足すべき解答を得た。

（平成26年2月19日）

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科）

神経生理学分野担任

平井 宏和

印

群馬大学教授（生体調節研究所）

代謝シグナル解析分野担任

北村 忠弘

印

試験科目

主専攻分野

神経生理学

A

副専攻分野

代謝シグナル解析

A