

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

Fathul Huda 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Distinct transduction profiles in the CNS via three injection routes of AAV 9 and the application to generation of a neurodegenerative mouse model

（アデノ随伴ウイルスベクターの3つの投与経路の違いによる中枢神経系遺伝子発現の差異、および神経変性疾患モデルマウス作成への応用）

Molecular Therapy – Methods & Clinical Development

(Volume 1, doi: 10.1038/mtm.2014.32).

Fathul Huda, Ayumu Konno, Yasunori Matsuzaki, Hanna Goenawan, Koichi Miyake, Takashi Shimada & Hirokazu Hirai

論文の要旨及び判定理由

神経細胞特異的シナプシンIプロモーターを搭載したシングルストランドアデノ随伴ウイルスベクター9型（ssAAV9）を3つの異なる経路で投与して、中枢神経系にどのようなパターンで遺伝子発現が見られるのかを検討した。投与経路は、経静脈的、髄注、および直接小脳皮質の3つである。直接小脳に投与した場合は、小脳選択的かつ小脳全体に強く遺伝子発現が観察された。これに対し髄注の場合は脊髄と小脳、ただし小脳はウイルス投与部位に近い第9、10小葉だけに遺伝子発現が観察された。静脈投与では新生マウスを用いたときのみ遺伝子発現が認められ、発現レベルは弱いが中枢神経系広範囲に一樣に観察された。小脳直接投与および髄注の場合、小脳皮質のすべての種類の神経細胞に遺伝子発現が見られたのに対し、静脈投与ではプルキンエ細胞選択的に遺伝子発現が見られた。直接小脳に投与した場合、小脳皮質全体の神経細胞に強く遺伝子発現が誘導されるため、脊髄小脳変性症モデルマウスを作成することができるのではないかと考えた。脊髄小脳変性症1型の変異原因遺伝子、ATXN1を発現するssAAV9を成熟マウスの小脳皮質にインジェクションしたところ、進行性の小脳失調が見られた。1ヶ月後に小脳皮質を観察すると、プルキンエ細胞樹状突起の著しい萎縮と、特徴的な核内凝集体が見られた。このようにssAAV9の投与経路の違いで、遺伝子発現の場所、細胞種、発現量が大きく異なることが明らかとなった。さらにこの方法を応用することで、様々な中枢神経系疾患モデルマウスを作成できる可能性が示された。

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27年 2月 2日

審査委員

主査 群馬大学教授 医学系研究科

遺伝発達行動学分野担任

柳川 右千夫 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
病態病理学 学分野担任 横尾 英明 印

参考論文

1. Mutant Ataxin-3 with an Abnormally Expanded Polyglutamine Chain Disrupts Dendritic Development and Metabotropic Glutamate Receptor Signaling in Mouse Cerebellar Purkinje Cells

(伸長ポリグルタミン鎖を持つAtaxin-3は、マウス小脳プルキンエ細胞において樹状突起の発達と代謝型グルタミン酸受容体のシグナリングを障害する)

Cerebellum 13: 29-41, 2014

Konno A, Shuvaev A N, Miyake N, Miyake K, Iizuka A, Matsuura S, Huda F, Nakamura K, Yanagi S, Shimada T, Hirai H

（様式6, 2頁目）

最終試験の結果の要旨

AAVベクターに搭載したシナプシンIプロモーターにminimal CMVを付加した理由について、および幼弱マウスへのAAVベクター投与経路として浅側頭静脈を用いた理由について試問し、満足すべき解答を得た。

平成27年 2月 2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	代謝シグナル解析分野	A