

(様式6-C) (Form6-C) C. 学位論文 (Thesis) で発表論文のない場合

Putri Teesa Radhiyanti Santoso 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Comparative study of neuron-specific promoters in mouse cerebral cortex transduced by intravenously administered AAV-PHP.eB
(AAV-PHP.eBの静脈投与によるマウス大脳皮質における複数のニューロン特異的プロモーターの比較研究)
学位論文 (Thesis)

発表予定論文

Comparative study of neuron-specific promoters in mouse cerebral cortex transduced by intravenously administered AAV-PHP.eB

Neuroscience Letter (投稿中)

Putri Teesa Radhiyanti, Ayumu Konno, Yasunori Matsuzaki, Hirokazu Hirai

論文の要旨及び判定理由

アデノ随伴ウイルス (AAV) 9型のカプシド変異体であるAAV-PHP.B (PHP.B)とAAV-PHP.eB (PHP.eB)は、静脈投与するとマウスの血液脳関門を効率的に透過し、ニューロン優位に遺伝子発現する。それゆえ、ニューロン選択的な遺伝子発現には、PHP.BやPHP.eBにニューロン特異のプロモーターを組み合わせるのが効率的であると考えられる。ニューロン特異のプロモーターは複数の種類が知られているが、PHP.BやPHP.eBに組み込んで経静脈的に投与すると、それぞれ、どのような遺伝子発現パターンになるのかは体系的に調べられていない。そこで本研究では、ニューロン特異のプロモーターを搭載したPHP.eBをマウスに静脈投与し、脳内のどのような細胞がどのような割合で遺伝子発現するのかを調べた。ニューロン特異のプロモーターとして、Ca²⁺/カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼII α サブユニット (CaMKII) プロモーター、ニューロン特異的エノラーゼ (NSE) プロモーター、最小CMVシーケンス付加シナプシン (SynI-minCMV) プロモーターを用い、コントロールとして細胞種特異性のない一般的なCBhプロモーターを用いた。3つのニューロン特異のプロモーターのどれもが、CBhプロモーターと同等、あるいはそれ以上のプロモーター活性を示した。中でもNSEプロモーターが最も高いプロモーター活性を示した。3つのニューロン特異のプロモーターのいずれを用いた場合も、ニューロン特異的な遺伝子発現が観察された。CaMKIIプロモーターは一般的に興奮性ニューロン特異のプロモーターと考えられているが、興奮性、抑制性の偏りなく遺伝子発現を示した。これに対し、NSEプロモーターとSynI-minCMVプロモーターを用いた場合は、有意に抑制性ニューロンに偏った遺伝子発現が見られた。以上の結果は、血液脳関門透過型AAVベクターを用いてニューロン特異的に外来遺伝子を発現させる際に極めて有用な情報であることから、博士 (医学) の学位に値するものと判定した。

(令和3年2月17日)

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 応用生理学分野 学分野担任	鯉淵 典之 教授	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 遺伝発達行動学分野 学分野担任	柳川 右千夫 教授	印
副査	群馬大学教授（生体調節研究所） 機能形態学分野 学分野担任	岩崎 広英 教授	印

（様式6, 2頁目）

最終試験の結果の要旨

脳神経再生医学分野についておよび応用生理学分野について

試問し満足すべき解答を得た。

（令和3年2月17日）

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科）

脳神経再生医学分野 学分野担任

平井 宏和 教授

印

群馬大学教授（医学系研究科）

応用生理学分野 学分野担任

鯉淵 典之 教授

印

試験科目

主専攻分野

脳神経再生医学分野学

A

副専攻分野

応用生理学分野学

A