

氏名	栗岡 隆臣
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第 5 4 6 号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成 29 年 2 月 15 日
論文題目	ヒアルロン酸を用いたセンダイウイルスベクターによる内耳遺伝子導入に関する研究
審査担当専門委員	(主査) 埼玉医科大学 教授 菅 澤 正 東北大学 教授 賀 来 満 夫 順天堂大学 教授 村 上 晶

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

内耳障害は不可逆的で、現在も有効な治療法のない難治性疾患であり、様々な治療法が試みられている。ウイルスベクターを用いた遺伝子治療の治療効果は高いが、導入効率やウイルス自体の細胞毒性、免疫応答誘導など臨床応用に向けての課題は多い。センダイウイルス(SeV)はゲノムが細胞質に留まり、宿主染色体との相互作用なく安全性の高いウイルスであるが、効率のよい安全な導入経路についての検討はなされていない。本研究では、ヒアルロン酸(HA)で前処理した正円窓膜経由 SeV ベクターによる内耳遺伝子導入の効率、部位、聴覚機能に関して検討した。4週齢の白色モルモットを用い、生食あるいは GFP-SeV のみをゼルフォームに含浸し正円窓膜上に留置した群を対照として、HA(10, 30mg/ml)で 10 分間正円窓上に留置した後に GFP-SeV を留置した群間との処置後 3 日後の聴覚機能、GFP の内耳への発現について検討した。SeV ベクター投与により、内耳障害は惹起されず、安全性を確認した。HA 前処置群では、非処置群に比べて、GFP 発現範囲が正円窓膜周囲のみから中回転まで大きく拡大し、外有毛細胞、ラセン神経節細胞に発現増加が認められた。明らかな有毛細胞の障害は認めなかった。HA の濃度の違いによる導入効率の差は認めなかった。蝸牛内での GFPmRNA の発現は処置後 3 日目がピークで、HA 前処置群では約 100 倍の発現量であった。

本研究により、HA による正円窓膜前処置は、SeV ベクターの内耳移行を安全に改善させることが明らかになった。HA の作用機序については浸透圧変化、正円窓膜の透過性向上、膜と基材の接着性向上などが考慮されるが詳細は不明で今後の課題であるが、本法により速効性に遺伝子発現を認め、約 2 週間持続することから、内耳性難聴の治療に必要十分である。

本アプローチは日常臨床においても、容易に施行可能であり、今後の内耳障害に対する遺伝子治療の進展に多大な寄与を与えるものである。よって、本研究の学術的価値は高く博士（医学）にふさわしいと判断した。