

報告番号： 甲 1820 号		氏名： 齋藤 優	
論文審査 担当者	主査 教授 大野 芳正	副査 教授 中村 茂樹	
		副査 教授 横須賀 忠	
<p>審査論文</p> <p>題名:rAAV6-mediated miR-29b delivery suppresses renal fibrosis (アデノ随伴ウイルス 6 を介した miR-29b のデリバリーによる腎線維症の抑制)</p> <p>著 者:Suguru Saito, Shin-ichiro Ohno, Yuichirou Harada, Keiki Oikawa, Koji Fujita, Shouichirou Mineo, Asako Gondo, Yoshihiko Kanno, Masahiko Kuroda</p> <p>掲載誌:Clinical and experimental nephrology (2019)23:1345-1356</p>			
<p>論文要旨：</p> <p>腎線維症はCKD共通の病理像であるがその特異的な治療法はいまだ存在しない。これまでにmiR-29bがマウスモデルにおいて腎線維症を抑制しうることが報告されているが、確立された投与法はない。本研究ではAAV(アデノ随伴ウイルス)ベクターに着目し、miR-29b発現AAVベクターを作成し腎線維症モデルマウスであるUUOマウスへ投与、その線維症抑制効果を検討した。セロタイプ1から9のGFP発現AAVベクターを尿管上皮細胞株および腎線維芽細胞株へ感染させフローサイトメトリーで解析したところ、AAV2/6の感染効率が高かった。さらにUUOマウスモデルを用いた経腎孟的投与実験ではAAV6が感染効率が高く、AAV6が腎投与に最適セロタイプであると判断した。miRNA-29b前駆体の二次構造を検討し、のちにmiRNA-29b高発現AAV6ベクターを作成した。同ベクターの腎臓細胞への感染によりtype1 collagen、Snail1 mRNA発現量減少させることが可能であった。さらにmiR-29b発現AAV6ベクターを経腎孟的にUUOマウスへ投与した結果、miR-29b発現AAV6ベクター投与群では有意にSnail1 mRNA発現が低下していた。マッソントリクローム染色により腎間質線維化を評価した結果、miR-29b発現AAVベクター投与群では有意に腎間質線維化が抑制されることが判明した。</p> <p>審査過程：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. AAVの各アイソタイプと受容体の組み合わせで解明済みの例を示し、実際の感染実験の必要性を示すことができた。</li> <li>2. 治療の標的をTGFβではなくSnail1に絞った理由を、副作用の観点から適切に説明できた。</li> <li>3. UUOモデルでのベクター投与時期と腎線維化抑制との関係についての質問に対して適切に回答することができた。</li> <li>4. 臨床応用に向けての腎線維症の評価法、経腎孟的投与を含めた投与経路に関する現状での課題、今後の研究計画に関して適切に説明することができた。</li> </ol> <p>価値判定：</p> <p>本研究は、miRNA-29b高発現AAV6ベクターの作成に成功し、同ベクターの経腎孟的投与により腎間質線維化が抑制されることを明らかにしたものであり、今後の腎線維症の治療法の確立に貢献するものと考えられ、学位論文としての価値を認めた。</p>			