

論文審査の結果の要旨

| | | | |
|---------|--------------------------------|-----|-------|
| 報告番号 | 乙 第 1167 号 | 氏 名 | 横 山 仁 |
| 論文審査担当者 | 主 査 田中 榮司 副 査 池田 修一 ・ 菅野 祐幸 | | |

(論文審査の結果の要旨)

膀胱充満時に生じる恥骨上の痛みを特徴とする慢性疼痛疾患として間質性膀胱炎という疾患がある。正確な病因は不明である。主な治療は疼痛に対するコントロールであり、オピオイドが用いられることがあるが、しばしば副作用が問題となる。上位中枢にあるオピオイドレセプターに作用することなく、かつ目的臓器に局限したオピオイドの投与方法が確立された場合、間質性膀胱炎を始めとした慢性疼痛疾患に対して理想の治療法となりうる。単純ヘルペスウイルス (HSV) をベクターとして使う遺伝子治療は上記の条件を満たす可能性がある。HSV のターゲットは一次求心性神経であり、取り込まれた神経細胞体において遺伝子産物の発現を行う。HSV の genome は大きく且つその半分は増殖に不要なため、多くのターゲット遺伝子を組み込むことが可能である。オピオイドであるエンケファリンの前駆体プレプロエンケファリン(hPPE)遺伝子を組み込み作成されたベクターを使い、炎症性、神経性、内臓痛に対する疼痛モデルにおいてその有効性が報告されている。われわれも排尿筋過活動や膀胱痛に対する HSV ベクターの効果について報告した。今回、より細胞毒性を弱めた新しい HSV ベクター (vHPPE) が作成され、臨床試験にて重大な副作用がなく鎮痛効果を示したことが報告された。そこで、排尿筋過活動や膀胱痛に対する vHPPE の効果について検討した。

hPPE mRNA は、vHPPE 投与群の脊髄 L6 にのみ発現が認められた。L4 には発現は認められなかった。コントロールベクター投与群では L6,L4 ともに hPPE mRNA の発現は認められなかった。vHPPE 投与群において膀胱刺激後の、痛み行動、L6 c-Fos 陽性細胞数、尿中サイトカイン量(IL-1 β ,IL-6)、膀胱収縮期間の短縮程度、は有意に減少した。

上記の結果から vHPPE が排尿筋過活動、膀胱痛に対して有効であり、かつその効果が膀胱からの求心性神経 (骨盤神経) に局限されていることが分かった。また、血液脳関門を通過する naloxone hydrochloride においてのみ拮抗されたことから、vHPPE が末梢では無く中枢神経系にて効果を発揮することが示唆された。

HSV ベクターによるエンケファリン遺伝子治療は、目的臓器の求心性神経に局限しながらオピオイドの効果を発揮するため、理想的な慢性疼痛治療となる可能性がある。

主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。