

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	神経変性疾患における免疫依存性細胞障害機序の解析
Title(English)	
著者(和文)	高橋文緒
Author(English)	Fumio Takahashi
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第12266号, 授与年月日:2022年6月30日, 学位の種別:課程博士, 審査員:林 宣宏,本郷 裕一,一瀬 宏,長田 俊哉,中村 信大,大木 伸司
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12266号, Conferred date:2022/6/30, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

(博士課程)

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第		号	学位申請者氏名		高橋 文緒	
論文審査 審査員		氏 名		職 名		氏 名	職 名
	主査	林 宣宏		教授	審査員	中村 信大	准教授
	審査員	本郷 裕一		教授		大木 伸司	学外審査員
		一瀬 宏		教授			
		長田 俊哉		准教授			

論文審査の要旨（2000 字程度）

本論文は「神経変性疾患における免疫依存性細胞障害機序の解析」と題し、六章より構成されている。

第一章「序論」では、研究の背景を述べ、着目した分子について説明している。まず、神経変性疾患を説明し、次に現在の神経変性疾患研究の問題を提起している。さらに、本研究の内容の理解に必要な神経変性疾患に共通する特徴的な事象、長鎖散在反復配列、神経変性疾患における LINE-1 (L1) 活性化、免疫依存性細胞障害を順次説明している。最後に、本研究では神経変性疾患に共通する病態機序として、Eomes 陽性 Th 細胞による免疫依存性神経細胞障害に着目し、その分子機序を解明することを目的として研究を行なったことを述べている。

第二章「EAE における免疫依存性神経変性病態の解析」では、疾患モデルである SPMS モデルマウスを用いた、(1) ミクログリアの MHCclass II 発現亢進と IFN- γ signature, (2) CNS 浸潤 Th 細胞のプロトタイプ抗原としての ORF1, (3) EAE マウス脊髄神経細胞における L1 活性化, (4) EAE マウス脊髄神経細胞における L1 脱抑制の分子機序, (5) 反作用としての premature polyadenylation による L1 活性化の制御をそれぞれ調べた結果を述べている。そして、これらの解析により、ORF 1 タンパク質が、Eomes 陽性 Th 細胞の活性化抗原になり、免疫依存性神経細胞障害を引き起こすことがわかったと述べている。

第三章「神経変性モデルマウスにおける免疫依存性神経変性病態の解析」では、前章で用いたモデルとは発症機序を異にする 2 種の神経変性モデルマウス (mSOD1 マウス, 5xFAD マウス) を用いた、(1) 神経変性モデルの中枢神経系への Eomes 陽性 Th 細胞の浸潤, (2) mSOD1 マウス脊髄神経細胞における L1 活性化, (3) mSOD1 マウス脊髄神経細胞における L1 脱抑制の分子機序の解析, (4) mSOD1 マウスの脊髄神経組織内における L1 レトロ転位を調べた結果をそれぞれ述べている。そして、これらの解析により、発症機序を異にする 2 種の神経変性モデルマウス (mSOD1 マウス, 5xFAD マウス) の中枢神経組織内において、前章で示した SPMS モデルマウスと同じく、免疫依存性の神経細胞障害が成立するための条件が全て整っていることが明らかとなったと述べている。さらに本章の解析結果から、神経変性疾患モデルマウスにおいては、病態の発症に伴う Eomes 陽性 Th 細胞の浸潤と、細胞周期の異常な亢進による神経細胞内 L1 由来タンパク質の高発現が同時に生じていることが明らかとなり、免疫依存性の神経細胞障害機序の誘導に必要な要素が全て揃っていることが明らかとなったことを述べている。

第四章「神経変性モデルマウスにおける免疫依存性神経細胞障害機序の成立とその意義の解明」では、前章で本研究に使用できることを明らかにしたモデルマウスを用いて、(1) ORF1 による中枢神経系由来 Th 細胞の活性化とグランザイム B 放出, (2) 中枢神経系由来 Th 細胞による神経細胞障害の誘導, (3) L1 活性化阻害剤の病態改善効果と神経細胞障害性 Th 細胞の抑制を調べた結果を述べている。そして、L1 由来の ORF1 タンパク質が CNS 浸潤 Th 細胞の活性化抗原としてグランザイム B 産生を誘導するか、さらに活性化した CNS 由来 Th 細胞が神経細胞を直接障害する活性を示すか、の 2 点について検討し、いずれも予想通りに生じていることを確認することができたと述べている。

第五章「総括と今後の展望」では、本論文で得られた結果について総括し、考察を述べている。本研究では、CNS 内に浸潤した Eomes 陽性 Th 細胞が、ORF1 抗原を認識して活性化することで、グランザイム B 依存性の神経細胞障害を引き起こすことを明らかにしたことを最初に述べている。次に、Eomes 陽性 Th 細胞による神経細胞死は、さらなる抗原の供給源となるため、Eomes 陽性 Th 細胞の活

性化と神経細胞死の繰り返しにより、障害部位の伝播・拡大が生じると考えられると述べている。また、本研究は、神経変性疾患に共通する病変部位の拡大に、免疫依存性神経細胞障害という全く新しい神経細胞死のメカニズムが関与することを示した点で、有意義であると述べている。最後に、免疫依存性の神経細胞障害が、より広範な神経変性疾患に共通した病態機序である可能性が示されたことから、本研究の一連の成果が、神経変性疾患の根本治療のための画期的な治療法開発を導く新たな手掛かりとなることが期待されると述べている。

第六章「材料と方法」では、本研究で用いた手法の手順について具体的に説明している。

以上を要するに、本論文は、神経変性疾患が免疫依存性細胞障害により起こることを新たに示したものであり、理学上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。