

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---


氏 名 平野 健一


論 文 題 目


Ablation of Keratan Sulfate Accelerates Early Phase Pathogenesis of ALS


(ケラタン硫酸の欠損は筋萎縮性側索硬化症の早期病態形成を促進する)

論文審査担当者

主 査 委員 豊岡 伸哉 
名古屋大学教授

委 員 山中 宏之 
名古屋大学教授

委 員 荒川 宜親 
名古屋大学教授

指 導 教 員 西 田 佳弘 
名古屋大学准教授

論文審査の結果の要旨

生体高分子は主に核酸・ポリペプチド・糖鎖の 3 つから構成され、糖鎖は重要な生物学的機能を持つ。筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を含む神経変性疾患における糖鎖の役割はほとんど解明されていない。ALS の発症・進行における、神経細胞非自律的な機序にはミクログリアが重要であり、活性化ミクログリアは炎症分子を発現する M1 と、抗炎症分子を発現する M2 の二重機能を持つというのが一般的な理解である。

神経組織における糖鎖の役割の多くは未解明であり、神経変性疾患の病態形成における糖鎖の役割を証明した報告はない。

本研究では糖鎖の一種であるケラタン硫酸 (KS) の ALS モデルマウスにおける役割を検討した。

本研究の新知見と意義は要約すると以下の通りである。

1. KS 陽性ミクログリアが ALS モデルマウス(SOD1^{G93A})において増加することを発見した。これはヒト ALS 患者脊髄の一部でも確認された。
2. ALS モデルマウスで KS をノックアウトすると(SOD1^{G93A}GlcNAc6ST-1^{-/-})、病態形成が抑制されると予測したが、むしろ病態形成が加速され、寿命が短縮した。この表現型は病態形成早期の一過性 M2 マーカーの発現上昇が抑制されることと関連していた。
3. KS は抗炎症状態への極性変化を促進していると推測するが、他の細胞タイプの機能に影響する可能性もある。

本研究はミクログリアに発現する KS の重要性を示した。ミクログリアの極性に関しては、神経損傷後のグリア瘢痕内のコンドロイチン硫酸プロテオグリカン(CSPG)によって活性化され、神経保護機能を示すというのは興味深い。KS、CS を含めた分子間の相互作用は ALS などの神経変性疾患の病態解明の糸口となる可能性がある。さらに、KS 合成酵素の発現も付随して上昇するので、これらの酵素を規定するメカニズムの研究によっても ALS 診断/治療に有用な糸口が見つかる可能性がある。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。