

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

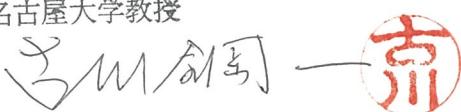
氏 名 松井寛樹

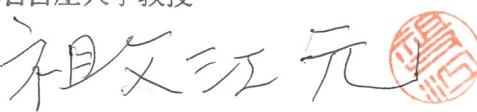
論 文 題 目

Keratan Sulfate Expression in Microglia Is Diminished
in the Spinal Cord in Experimental Autoimmune Neuritis

(Experimental autoimmune neuritis の脊髄では
ミクログリアのケラタン硫酸発現が低下する)

論文審査担当者

主査 名古屋大学教授
委員  

名古屋大学教授
委員  

名古屋大学教授
委員  

名古屋大学准教授
指導教員  

別紙1-2

論文審査の結果の要旨

Experimental autoimmune neuritis(EAN)はギランバレー症候群の動物モデルであり、末梢神経については広く研究されているものの、中枢神経(CNS)については未解明の点も多い。ケラタン硫酸(KS)の発現は神經障害後の蓄積した活性化ミクログリア/マクロファージとの関連が報告されており、本研究では EAN におけるミクログリア/マクロファージと KS の解析を行い CNS における病態につき検討した。Control では脊髄のすべての部位に KS の発現を認めたが、EAN では KS は消失し、ミクログリアは増加し活性化マーカーである CD68 の発現を認めた。また、炎症サイトカインは EAN ラットの脊髄で増加し、抗炎症サイトカインは減少した。加えて、初代培養ミクログリアにおける KS の発現は、LPS と IFN- γ による刺激で顕著に増加し、KS 合成酵素の 1つである KSGal6ST の knockdown によって消失した。本研究は、EAN におけるミクログリアでの KS 消失が病態形成に密接な関係があることを初めて示したものである。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. 炎症性ポリニューロパチーは一般的に予後良好であり、多くは 6 か月以内に自然治癒するとされているが、現在、一般的に行われているステロイド投与や血漿交換、免疫グロブリン療法を行っても、罹患患者の半数にしか効果がなく、発症後 1 年で約 8%が死亡し、20%までが治療にもかかわらず障害が残存する。したがって、さらなる効果的な治療戦略が必要とされている。
2. ケラタン硫酸は脊髄損傷や脳損傷などの中枢神経損傷では up-regulate し、軸索再生阻害作用があり、KS を減少させることで中枢神経系での軸索再生が期待でき、運動機能においても回復効果がある。
3. EAN 発症から寛解に至るまでミクログリア/マクロファージにおける KS の発現が消失する一方で、ミクログリア/マクロファージは活性化していた。EAN における脊髄の炎症がこれらの発現変化に重要であることが考えられ、KS の発現プロファイルと生物学的な役割は CNS の炎症環境によって変わると推測される。

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。