

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 山崎 剛一 

委員 名古屋大学教授
相文 江元 

委員 名古屋大学教授
若林 俊彦 

指導教員 名古屋大学准教授
西田 佳子 

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)の発現は神経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のだろうと推測される。

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。