

## 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 野田 裕美


論 文 題 目


Fingolimod phosphate promotes  
the neuroprotective effects of microglia


(リン酸化 FTY720 はミクログリアの神経保護作用を促進させる)

論文審査担当者

主 査 員 名古屋大学教授  
澤田 誠 

委 員 名古屋大学教授  
山中 真弘 

委 員 名古屋大学教授  
小松 由紀夫 

指導教授 名古屋大学教授  
錫村 明生 

## 論文審査の結果の要旨

免疫調節薬のフィンゴリモド (FTY720) は、多発性硬化症の治療薬である。その作用機序は、リンパ球のスフィンゴシン 1 リン酸レセプターである S1P<sub>1, 3, 4, 5</sub> に結合してその発現を減少させ、リンパ球の炎症部位への移動を抑制することにより、炎症細胞による神経組織への浸潤を抑えることである。FTY720 は、中枢神経系細胞の 1 つであるアストロサイトを介した神経保護作用や、直接神経に対し保護作用を示す報告がある。

しかし、脳内免疫細胞のミクログリアに対する FTY720 の作用は、解明されていない。

本研究では、ミクログリアにおける S1P レセプターの発現と、FTY720 の作用を検討した。その結果、全ての S1P レセプターの発現を確認し、FTY720 のミクログリアに対する抗炎症作用と神経保護作用を明らかとした。

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. FTY720 は、レット症候群やハンチントン病に *in vivo* で効果を示す報告がある。レット症候群は、X 染色体上の MECP2 遺伝子の変異が原因で、特に神経細胞に異常がみられる。疾患モデルへ投与した結果、症状に改善がみられたのは、BDNF の産生が上昇したことが 1 つの要因だとしており、本研究結果からミクログリアの関与が考えられる。ハンチントン病は神経変性疾患であり、原因の 1 つとしてミクログリアが関与する神経炎症が知られている。以上より、FTY720 は多発性硬化症以外の神経疾患に対して有効性を示し、ミクログリアを調節できる薬剤として、非常に有効性が高いことが示唆された。
2. LPS と FTY720 で刺激した培養液中に S1P レセプターのブロッカーを添加すると、TNF $\alpha$  の発現に回復の兆しがみられ、S1P<sub>1</sub> ブロッカーが顕著にこの傾向を示した。ゆえに、全ての S1P レセプターのブロッカーを添加すると、LPS のみを刺激した時と同程度の TNF $\alpha$  の発現回復がみられると考えられた。
3. FTY720 は S1P<sub>1</sub> に結合し、ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) の活性を下げることが知られている。また、HDAC の抑制が神経栄養因子の発現を促進するという報告もあるので、LPS と FTY720 の刺激による神経栄養因子の発現の増強には、HDAC の関連が考えられた。

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。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	野田裕美
試験担当者	主査	澤田	山中	山松
	指導教授	錫	石	月

## (試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 多発性硬化症以外の神経疾患に対して、FTY720は有効性を示すか。
2. LPSとFTY720の刺激が神経栄養因子の産生をより増強させるシグナルは何か。
3. S1Pレセプターの全てのブロッカーを混合して、LPSとFTY720で刺激したミクログリア培養液中に添加すると、どのような反応がみられるか。

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経免疫学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。