

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 山田真之亮

論 文 題 目

Matrix metalloproteinase-3 is a possible mediator of neurodevelopmental impairment due to polyI:C-induced innate immune activation of astrocytes

(マトリックスメタロプロテアーゼ - 3 は、アストロサイトにおける polyI:C 誘発性の自然免疫活性化による神経発達障害に関与する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

尾崎 信之夫



名古屋大学教授

委 員

木山 博資



名古屋大学教授

委 員

錫 村 明生



名古屋大学教授

指 導 教 授

山田 清文



論文審査の結果の要旨

神経精神疾患の環境要因の一つとして周産期のウイルス感染が知られている。我々は、toll-like receptor 3 (TLR3) に作用して自然免疫を活性化する二本鎖 RNA 様分子 polyriboinosinic-polyribocytidylic acid (polyI:C) を用いて周産期擬似ウイルス感染モデルを作製し、神経発達障害の分子機構の解明を進めてきた。これまでの研究から、polyI:C を処置した培養アストロサイトの条件培地 (polyI:C-ACM) を初代培養神経細胞に処置すると、神経突起伸展の抑制やシナプス形成障害を引き起こすことを見出した。したがって、polyI:C 処置後のアストロサイトが分泌する液性因子の変化が、神経発達障害に関与していると推定される。

本研究では、two-dimensional fluorescence difference gel electrophoresis (2D-DIGE) 法によって polyI:C-ACM 中のタンパク質を網羅的に解析し、同定した matrix metalloproteinase-3 (Mmp3) の機能解析を行った。

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. 2D-DIGE 法による polyI:C-ACM 中のタンパク質の網羅的解析の結果、発現変化を認める 13 個のスポットを同定した。これらの中で Mmp3 は最も発現の強いスポットに存在したタンパク質であり、polyI:C-ACM 中の発現が増加していた。また、統合失調症やアルツハイマー病などの疾患との Mmp3 遺伝子の関連も報告されていたため解析対象とした。

2. PolyI:C の処置はアストロサイトにおける Mmp3 の発現を増加させたが、マイクログリアにおける Mmp3 の発現を変化させなかった。また、培養マイクログリアの培養上清では Mmp3 の発現が認められなかった。

3. Mmp3 の添加によって培養神経細胞の突起伸展が障害され、アストロサイトの Mmp3 をノックダウンすると polyI:C-ACM の神経突起伸展の抑制作用が減弱した。神経細胞における Mmp3 の作用機序については、突起伸展を促進する作用を示すフィブロネクチンやラミニンといった細胞外マトリックスが、Mmp3 によって分解されるためであると推定される。

4. 新生仔マウスに polyI:C を連続投与したウイルス感染モデルの海馬において、Mmp3 mRNA の発現が control 処置群と比較して有意に増加した。

本研究は、自然免疫活性化後の神経発達障害に、アストロサイトの分泌する Mmp3 が関与することを示唆する重要な知見を提供した。

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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	山田真之亮
試験担当者		主査	尾崎 博資 山田 明生	
		指導教授	山田清文	

(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. 脳神経系における免疫担当細胞について
2. 神経発達障害におけるマイクログリアの関与について
3. Mmp3が神経突起伸展を抑制する機序について
4. 精神疾患患者脳におけるマトリックスメタロプロテアーゼの発現について

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、医療薬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。