

## 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 王 婷

論 文 題 目

Dimethyl fumarate improves cognitive impairment and neuroinflammation in mice with Alzheimer's disease

(フマル酸ジメチルはアルツハイマー病モデルマウスにおける認知機能の低下と神経炎症を改善する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 竹本さやか  
名古屋大学教授

委員 和氣 弘明  
名古屋大学教授

委員 勝野 雅央  
名古屋大学教授

指導教授 山中 宏二

## 論文審査の結果の要旨

本研究では、転写因子 nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) の活性化がアルツハイマー病 (AD) における認知機能障害や神経炎症に及ぼす影響についてモデルマウスを用いて解析した。

Nrf2 経路を活性化する薬剤として臨床で使用されているフマル酸ジメチル (DMF) を初代培養アストロサイトおよび *App<sup>NL-G-F/NL-G-F</sup>* (App-KI) マウスに投与し、神経炎症や認知機能への影響を評価した。活性化した培養アストロサイトに DMF を添加した結果、heme oxygenase 1 gene (*Hmox1*) や Glutamate Cysteine Ligase, Modifier Subunit (*Gclm*) などの Nrf2 の下流分子の発現上昇と主要組織適合因子複合体である *H2-d* や *H2-T23* などのアストロサイトの活性化マーカーの発現低下が確認できた。さらに、App-KI マウスに DMF を慢性経口投与したところ、新奇物体探索試験により認知機能障害の改善が確認された。また、DMF 投与後に磁気細胞分離法を用いて大脳皮質からグリア細胞を単離し、定量 PCR を行った結果、アストロサイトにおける *Stat3*, *C3* およびミクログリアにおける *C3* 受容体の発現がそれぞれ低下した。

以上の結果から、アストロサイト-ミクログリアのクロストークが神経炎症に関与しており、アストロサイトにおける Nrf2 シグナル伝達の活性化は、*C3*-STAT3 シグナル伝達を制御することによって神経炎症を制御し、AD マウスの神経保護をもたらすことが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 神経炎症は AD 病態に深く関与することが報告されている。一方で Nrf2 は酸化ストレスや炎症反応からの生体防御機能が知られ、神経変性疾患モデルマウスにおける神経炎症を抑制することが報告されているが、その詳細なメカニズムは不明であった。そこで、本研究では AD における Nrf2 の役割の解明を目指した。
2. Nrf2 ノックアウトマウス由来の初代培養アストロサイトに DMF を添加したところ、DMF によるアストロサイトの活性化マーカーの発現低下の効果は認められなかった。このことから DMF は Nrf2 の活性化を介して神経炎症を改善すると考えられる。
3. App-KI マウスに対する DMF の短期投与によりミクログリアではなく、アストロサイトにおいて *Nqo1* や *Osgin1* など Nrf2 の下流分子が発現上昇していたことから、アストロサイトが DMF の主な標的細胞として考えられる。

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対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	王 婷
試験担当者	主査 竹本さやか		副査、	和氣 弘明
	副査、 勝野 雅央		指導教授	山中 宏二
(試験の結果の要旨)				
<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. アルツハイマー病の病態においてNrf2に着目した理由について</li><li>2. Nrf2を介したフマル酸ジメチルの神経炎症調節機序について</li><li>3. フマル酸ジメチル投与における脳内標的細胞について</li></ol> <p>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、病態神経科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。</p>				