

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 小林 正明

論 文 題 目

A DAP12-Dependent Signal Promotes Pro-Inflammatory Polarization in Microglia Following Nerve Injury and Exacerbates Degeneration of Injured Neurons

(DAP12 を介するシグナルはミクログリアの炎症反応を促進し神経損傷後の神経細胞死を増悪させる)


論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委 員 山中 宏二 


名古屋大学教授

委 員 宮田 卓樹 

名古屋大学教授

委 員 大野 欽司 

名古屋大学教授

指導教授 木山 博資 

論文審査の結果の要旨

ミクログリアは中枢神経系の免疫担当細胞であり、神経損傷時には神経保護的あるいは神経傷害的に働くことが知られている。DNAX activation protein of 12 kDa (DAP12) はミクログリア活性制御分子として注目されているが、神経損傷時に活性化するミクログリアでの機能は解明されていない。本研究では神経損傷後のミクログリア極性の変化や神経細胞死における DAP12 の機能を解析した。DAP12 は舌下神経損傷後の損傷側舌下神経核においてミクログリア特異的に発現上昇し、DAP12 KO マウスでは有意に M1 マーカーの発現量が抑制されており、M2 マーカーの発現量に有意差は認められなかった。舌下神経損傷後の遅延型運動神経細胞死は DAP12 KO マウスでは有意に抑制された。神経損傷後のミクログリア活性化において、DAP12 を介するシグナルはミクログリアの機能極性を変化させ、ミクログリア-ニューロン相互関連における神経毒性を惹起することが示唆された。

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. 舌下神経核における qRT-PCR では DAP12 KO で M1 マーカーは有意に抑制され M2 マーカーには変化は認められなかった。代表的な神経栄養因子である BDNF、NGF、IGF-1 についても検討を行ったが、DAP12 KO で増加している傾向が見られものの、有意差は認められなかった。
2. 舌下神経の損傷により、末梢側においてはマクロファージの活性化が引き起こされる。DAP12 はマクロファージにも発現しており、実際に損傷後の中枢神経外の末梢側において DAP12 の発現誘導を確認している。このことから、活性化マクロファージの DAP12 欠損による影響が、舌下神経核における神経細胞死に間接的に影響を与えた可能性は否定できず、DAP12 のマクロファージとミクログリアにおける機能を区別して解析していくことが今後の課題と考えられる。
3. DAP12 欠損により、ヒトでは 30 歳以降の早期精神神経症状（脱抑制、人格障害、言語障害などの前頭葉症候）、40 歳以降の晩期精神神経症状（進行性認知症）が見られる。DAP12 KO マウスでは視床特異的にミエリン形成不全が認められることが先行論文で報告されている。

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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	小林 正明
試験担当者	主査	山中 宏二	宮田 卓彦	富木 野 欽司
	指導教授	木山 博資		
(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"> 1. WTとDAP12 KOの舌下神経核における栄養因子の発現差異について 2. 末梢神経損傷によるマクロファージの活性化が及ぼす影響について 3. DAP12欠損による中枢神経の表現型について <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、機能組織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>				