

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 Tahmina Foyez

論 文 題 目

Microglial keratan sulfate epitope elicited in central nervous tissues of transgenic model mice and patients of ALS

(筋萎縮性側索硬化症患者およびモデルマウスの中枢神経組織ミクログリアで発現誘導されるケラタン硫酸糖鎖)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

木山博隆



委員

名古屋大学教授

尾崎 志之



委員

名古屋大学教授

大野 欽司



指導教授

名古屋大学教授

阿部 健治



論文審査の結果の要旨





ケラタン硫酸 (KS) は硫酸化糖鎖の一種でありガラクトースと N-アセチルグルコサミンの二糖が繰り返し連なった構造を示す。私たちの研究室では KS が中枢神経組織で損傷後の神経再構築に対して阻害因子として働く事を明らかにした。一方、神経変性における KS の発現様式や構造変化などは未だ明らかにされていない。本研究では運動神経変性疾患の一つである筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における KS の発現およびその機能を SOD1G93A トランスジェニックマウスおよび ALS 患者臨床サンプルを用いて解析した。KS を認識する 5D4 モノクローナル抗体を用いた解析から、5D4 陽性 KS の発現が ALS の病変に伴って誘導されることが SOD1G93A マウスおよび ALS 患者の脊髄で確認された。さらに、5D4 陽性 KS が Mac2/ガレクチン 3 陽性の活性化ミクログリアで特異的に発現誘導される事が明らかとなった。興味深いことにミクログリアの 5D4 陽性 KS は脊髄と脳幹では観察されたが、大脳皮質運動野では観察されなかった。5D4 陽性 KS の発現を KSGal6ST および GlcNAc6ST1 酵素が担うことがそれぞれの遺伝子ノックアウト SOD1G93A トランスジェニックマウスの作製および解析より明らかとなった。以上の結果から、活性化ミクログリアで特異的に発現誘導される 5D4 陽性 KS が ALS で見られる球脊髄の下位運動ニューロンの変性に関わり、ミクログリアの活性化および増殖を制御することによりその病態進行に関与することが示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 5D4陽性KSは脳幹では全領域で、小脳では深部小脳核でその発現が観察された。脊髄、脳幹および小脳で特異的に観察される理由として、想定される5D4陽性KSの受容体（例えばGlycine A1受容体）がそれらの組織で発現していることが考えられた。
2. LPS/IFNgもしくはIL-4の刺激で培養ミクログリアにおける5D4陽性KSの発現は変動しなかった。
3. SOD1G93A/KSGal6ST KO マウスでは5D4陽性KSの発現が消失するにも関わらず生存率の低下が観察されなかった。ミクログリアにおける運動ニューロン作用因子の発現の違いが起因している可能性が示された。SOD1G93A/KSGal6ST KO マウスの運動ニューロンの解析を行うことによりさらに明確な理由がわかると期待された。
4. 5D4陽性KSの発現は損傷後の脳や脊髄で発現が誘導されることが報告されている。
5. 近年、TDP-43機能異常で引き起こされる病変がSOD1遺伝子変異を伴わないALSで共通して観察されることが報告されている。SOD1G93AマウスにおいてTDP-43の機能異常が起きる可能性は低いと考えられた。
6. 5D4陽性KSの発現はSOD1G93Aマウスのアストロサイトやニューロンでは観察されない事を明らかにした。

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ふさわ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	Tahmina Foyez
試験担当者	主査 松博資  尾崎  大野  欽司			
	指導教授 門松  健治			

(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. 5D4抗体で認識されるケラタン硫酸糖鎖は脳幹および小脳のどの部分で発現が観察されるか。ミクログリアは脳全体に存在するがなぜ5D4抗体で認識されるケラタン硫酸糖鎖は脳幹および小脳でのみ発現が観察されるのか。
2. LPS/IFN γ またはIL-4で刺激した際に5D4抗体で認識されるケラタン硫酸糖鎖の発現変動を検討したか。
3. SOD1G93A/KSGal6ST KO マウスの運動ニューロンの解析を行ったか。
4. 5D4抗体で認識されるケラタン硫酸糖鎖は損傷後の脳や脊髄で発現が誘導されるのか。
5. SOD1G93AマウスにおいてTDP-43の機能異常が起きる可能性はあるか。
6. 5D4抗体で認識されるケラタン硫酸糖鎖はミクログリア以外の脳内細胞で発現が見られるか。

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、分子生物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。