

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 時 實 恭 平

論 文 題 目

Phospholipid localization implies microglial morphology
and function via Cdc42 *in vitro*

(リン脂質の局在化による Cdc42 を介したミクログリアの
形態と機能変化)

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

藤本 望士 

名古屋大学教授

委員

宮田 卓樹 

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

別紙 1 - 2

今回、リゾホスファチジルセリン (LysoPS) を初代培養ミクログリアに作用させることにより、ラミファイド型ミクログリアを培養系で作製することに成功した。LysoPS によるミクログリアの形態変化は生体内のミクログリアと非常に良く似た特徴を持ち、かつ抗炎症表現型を示した。さらにその形態変化には、Cdc42 がホスファチジルセリン (PS) により膜にリクルートされ活性化することが必要であり、Cdc42 を介するシグナルが LysoPS による形態変化に重要な役割を担っていることが示唆された。本研究におけるミクログリア細胞の形態および機能の制御は、神経傷害性疼痛や神経変性疾患および精神疾患などのミクログリア関連疾患に対する新たな治療法を開発するうえで有用なツールになると考えられる。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 正常な成熟脳内では、ミクログリアは多数の突起を有し、脳内状況を絶えず監視しているが、脳に損傷や炎症が生じると突起を退縮させアメーバ様の形態を示し、貪食や炎症制御などに関与する。またミクログリア細胞の形態と機能を考える上で、ATP による P2Y12 受容体を介した突起の伸張および走化性への関与が最も有名である。今回新たに示された LysoPS によるミクログリアの形態と機能の変化は受容体非依存的であり、形態と機能との相関が示唆された。
2. LysoPS は細胞膜の構成成分である PS に加水分解酵素であるホスホリパーゼ A2 (PLA2) が作用することによって片側の脂肪酸が切り出され産生される。生体内の LysoPS 産生経路は死細胞の表面に露出した PS に PLA2 が作用することにより産生されると考えられる。また LysoPS は正常時の脳実質および脳脊髄液中にもわずかに存在するが、神経傷害や炎症に惹起され産生が亢進することが報告されている。
3. 初代培養ミクログリアに各種リゾリン脂質を投与したところ、LysoPS と同様にネガティブチャージを持つリゾホスファチジルイノシトール、リゾホスファチジルグリセロールにおいてもラミファイド型ミクログリアを誘導した。ネガティブチャージは Cdc42 等の C 末に存在するカチオンサイトに結合するために必要であると考えられ、本研究におけるミクログリアの形態変化はリン脂質の極性が重要であることが示唆された。

本研究は、ミクログリアの形態と機能を制御する上で、重要な知見を提供すると考えられる。

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	時實恭平
試験担当者	主査	山中宏二	藤平豊士	宮田卓樹
	指導教授	木山博資		

(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. ミクログリアの形態と機能について
2. 生体内のLysoPS産生過程について
3. LysoPS以外のリゾリン脂質によるミクログリアへの影響について

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、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。