

別紙 1-1

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 祖父江 顕

論 文 題 目

Astroglial major histocompatibility complex class I following immune activation leads to behavioral and neuropathological changes

(免疫活性化に伴いアストロサイトに誘導される主要組織適合遺伝子複合体クラス I は行動学および神経病理学的変化をもたらす)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

木山博資



名古屋大学教授

委員

山中宏二



名古屋大学教授

委員

澤田 誠



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

別紙 1-2

本研究では、脳内の MHCI に着目し末梢免疫反応と中枢での神経炎症反応の相関を探索する目的で polyribonucleosinic-polyribocytidilic acid (polyI:C) を腹腔内に処置したマウスの前頭前皮質 (mPFC) における MHCI および炎症性サイトカインの mRNA 変化を評価した。PolyI:C 処置したマウスでは MHCI mRNA 発現が上昇し、MHCI mRNA 発現はアストロサイトで時間依存的に上昇することを確認した。また、膜貫通型 MHCI/H-2D あるいは分泌型 MHCI/sH-2D を培養アストロサイトおよびアストロサイトーマ (C8-D1A) に発現させて MHCI の分子動態を調べ、MHCI はエキソソームを介して細胞外へ分泌されることを示した。さらに、アストロサイト由来 MHCI の機能を探る目的で前頭前皮質のグリア線維酸性タンパク質 (GFAP) 陽性アストロサイト特異的に H-2D および sH-2D を発現するモデルマウスを作製した。系統的行動解析を行った結果、アストロサイト特異的に H-2D および sH-2D を発現するマウスでは、社会性行動および物体認知記憶の障害が認められ、神経病理学的な変化としてミクログリアの活性化、パルプアルブミン陽性細胞の数の低下およびスパン密度の低下が観察された。アストロサイト特異的に sH-2D を発現するマウスで認められた社会性行動・物体認知記憶の障害およびミクログリアの活性化などの神経病理学的変化はエキソソーム膜合成阻害薬 (GW4869) を慢性処置することにより改善した。以上の結果から、アストロサイト由来 MHCI はエキソソーム分泌を介して近傍の神経細胞およびミクログリアに作用し、脳機能障害を誘発することが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. PolyI:C 処置したマウスの海馬においても MHCI mRNA レベルが上昇することを確認している。当研究室が発表した過去の研究では、新生仔期の polyI:C 処置によって mPFC の神経発達障害が惹起されることを報告していることから、本研究では mPFC に着目した。
2. 肝炎の薬物治療にインターフェロン療法があり、その副作用として「うつ様症状」が報告されている。本研究は、本免疫療法に伴ううつ様症状のモデルを想定しており、その分子機序解明や対応策に貢献できると考える。
3. PolyI:C や LPS など末梢免疫活性モデルでも同様に物体認知記憶の障害や社会性行動の低下が報告されている。また、当研究室においても現在実施中である。
4. GW4869 を処置したコントロールマウスでは、本研究で実施した社会性行動や物体認知記憶の行動に有意な変化は認められなかった。しかし、本研究結果のみでは判断することは困難であり、GW4869 処置に伴うスフィンゴリン脂質の蓄積が脳機能にどのような影響を与えるのかについては他の行動試験を用いて調べる必要がある。

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。

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	祖父江 顕
試験担当者	主査	木山博資	山中 宏二	澤田 誠
	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. 前頭前皮質以外の脳領域でのMHCIの発現について
2. MHCI発現モデルが示す病態と臨床疾患との関連について
3. 行動におけるMHCI発現モデルと末梢免疫活性モデルとの関連について
4. GW4869処置による正常な脳機能への影響について

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、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。