

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 号
------	---------

氏 名 魏 麗

論 文 題 目

Agonists for G-protein-coupled receptor 84 (GPR84) alter cellular morphology and motility but do not induce pro-inflammatory responses in microglia

(G 蛋白共役型受容体 GPR84 作動薬はミクログリアの形態と運動性を変化させるが、炎症応答は引き起こさない)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

藤 本 豊 士



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

木 山 博 資



## 論文審査の結果の要旨

本論文は脳内に存在するミクログリアに発現する G 蛋白共役型受容体(GPCR)のうち、GPR84 に着目してその機能的意義を *in vitro* で解析したものである。マウス新生児から得られた初代培養のミクログリアを用い、GPR84 の内因性のリガンドである Capric acid、天然型アゴニストの Embelin、合成アゴニストの 6-n-Octylaminouracil (6-OAU)を用いてミクログリアの応答を観察した。その結果、GPR84 アゴニストはミクログリアの炎症応答を惹起しないが、ミクログリアの運動性を著しく亢進させる事が明らかになった。このことから、GPR84 を標的とした薬剤開発は、ミクログリアの機能低下を原因の一部とするアルツハイマー病などの神経変性疾患の予防・治療薬の開発に繋がる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ミクログリア培養後の 2~16 時間にかけて炎症関連サイトカインや iNOS の mRNA 発現を観察したが、この間に明らかな発現亢進は見られなかった。
2. 内因性のリガンドが神経損傷により局所的に放出されるかどうかは検討していないが、別の研究において、神経損傷後一部の脂質の上昇が質量分析で示されており、Capric acid も局所的に損傷神経細胞などから放出されている可能性がある。
3. リガンド刺激後、いくつかの M2 表現形の指標となる分子の mRNA 発現も検討したが、これらの発現上昇は見られなかった。
4. 蛍光ビーズなどを用いて刺激後の食食活性を検討したが、明らかな亢進は見られなかった。食食によらない別の神経保護作用があると考えられる。
5. GPR84 を欠損した DBA 系統のマウスにおいて、神経を損傷してもミクログリアの遊走性が観察されたので、GPR84 によらない ATP などの別の系による運動性の亢進メカニズムが存在すると考えられる。
6. 今後は *in vivo* の実験系を用いた GPR84 の機能研究や創薬に繋がる研究が必要である。


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	※乙第	号	氏名	魏 麗
試験担当者	主 査	藤 幸 皇	山 中 宏 二	澤 田 誠
	指導教授	木 山 博 資		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の質問について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ミクログリアでの炎症性サイトカインや iNOS の mRNA の発現上昇と運動性の亢進は異なる時間経過をたどるのではないか。炎症性応答は異なる時間で生じている可能性はどうか。</li> <li>2. 内因性のリガンド (Capric acid) は神経損傷などの刺激に応答して増加するのか。どのような細胞がリガンドを放出するのか。</li> <li>3. ミクログリアの mRNA 発現では M1 型分子の mRNA を見ているが、M2 型は検討したのか。</li> <li>4. GPR84 は神経保護機能があるのか。例えば Phagocytosis の活性化は見られるのか。GPR84 の in vivo での機能は何が考えられるか。</li> <li>5. ミクログリアの運動性は ATP などによっても上昇する。GPR84 の系は ATP などとは異なった運動性制御の系なのか。</li> <li>6. 本研究を今後継続するとした場合、次にどのようなことを研究しなければならないか。</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、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>				

別紙 3

学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第 号	氏名 魏 麗
学 力 審 査 担 当 者	主 査 指導教授 	
<p>(学力審査の結果の要旨)</p> <p>名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。</p>		