HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Investigating the role of ECRG4 in Alzheimer’s disease pathology and diagnosis
Author(s)	張, 立夫
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第17030号
Issue Date	2026-06-30
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k17030
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/100083
Type	doctoral thesis
File Information	ZHANG LIFU_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　　張 立夫

主査　　准教授　外丸 詩野
審査担当者　副査　　教授　吉川 雄朗
副査　　教授　朝倉 聡

学 位 論 文 題 名

Investigating the role of ECRG4 in Alzheimer's disease pathology and diagnosis
（アルツハイマー病の病理と診断における ECRG4 の役割の調査）

申請者 張 立夫は、アルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD）の病態形成および診断における ECRG4 の役割について、多角的な実験手法を用いて検討を行った。本研究は、血漿中 ECRG4 の新規バイオマーカーとしての可能性を提示するとともに、オリゴデンドロサイト障害および血液脳関門（blood-brain barrier: BBB）破綻を介した病態機構の一端を明らかにしようとするものである。

審査にあたり、副査の吉川雄朗教授より、本研究の中核となる ELISA 測定系の信頼性、特に抗体の特異性について詳細な質問がなされた。これに対し申請者は、ELISA 系に用いた抗体についてはウエスタンブロットおよび免疫細胞染色により ECRG4 に対する特異性を確認していることを説明した一方、新規に作製した抗体については十分な検証が未了であることを認めた。また、ECRG4 以外のタンパク質を認識する可能性について問われ、現時点では網羅的な検証は行っていないものの、免疫沈降と質量分析を組み合わせることで分子特異性を検証し得ると回答した。さらに、ELISA 系が ECRG4 の全長分子と切断断片のいずれを認識しているのか、また実際に血漿中で上昇している分子種は何かという点について質問がなされた。申請者は、本 ELISA 系は特定のエピトープを認識する抗体を用いているため、全長および断片の双方を区別なく検出する可能性があることを認めた上で、分子種の同定には異なるエピトープを標的とした抗体の組み合わせや免疫沈降後の質量分析解析（IP-MS）が必要であると説明した。また、臨床データの解釈に関して、AD 患者における ECRG4 陽性率が約 47%であるのに対し、非 AD 群の一部（てんかん等）ではより高い陽性率を示す点について指摘があった。これに対し申請者は、ECRG4 の疾患特異性が限定的である

可能性を認めつつ、神経炎症や血管障害といった共通病態を反映している可能性を示唆した。さらに、論文中に記載されたECRG4とAβとの負の相関に関して、相関解析の具体的データ提示が不足している点が指摘され、申請者は記載の不十分さを認め、対応する旨を回答した。加えて、ECRG4の発現細胞および分泌源についての直接的証拠の有無、ならびにベクター構築や遺伝子組換え実験の詳細な手法記載の不足についても指摘がなされた。申請者は、ECRG4の由来細胞については既報やRNA-seqデータから間接的に推定している段階であり、直接的証明には至っていないことを認めた。また、遺伝子組換え実験に関する承認番号の記載漏れについては論文への追記を行う旨を回答した。

次に、副査の朝倉聰教授より、本研究の着想および臨床的意義に関する質問がなされた。申請者は、早期アルツハイマー病患者の脳組織においてECRG4が血管周囲に局在する所見を得たことから、血漿中においてもECRG4が上昇する可能性を着想し、本研究に着手したと説明した。また、既存のADバイオマーカーとの比較において、本研究で構築したELISA系は血漿を用いた低侵襲かつ簡便な測定が可能である点に優位性があると述べた。さらに、ECRG4とAβとの関係については負の相関が示唆されること、ならびにECRG4がNF-κBシグナル経路を介して炎症反応に関与する可能性について説明した。血中へのECRG4移行機序については、BBBの破綻に伴う脳から血中への漏出という仮説を提示した。

主査からは、ECRG4ノックアウトマウスを用いた検討について質問がなされた。申請者は、ノックアウトマウスを用いた行動学的解析では顕著な差異は認められなかったが、本研究はECRG4の過剰発現または外因性投与による影響を検討したものであり、ノックアウトモデルとの直接的な矛盾はないと説明した。また、ノックアウトマウスに対する抗体投与実験の有無について問われ、抗体の由来や交差反応の問題から実施していないと回答した。さらに、脳炎などの非認知症疾患におけるECRG4の挙動について質問があり、非認知症群におけるECRG4陽性率は低値であったことから、一定の疾患特異性が存在する可能性を示した。

申請者はこれらの多岐にわたる質問に対し、研究の限界や未解明点を適切に認識しつつ、既存文献および自身の実験結果に基づいて概ね論理的に回答した。本研究は、ECRG4を新規の血漿バイオマーカー候補として提示するとともに、オリゴデンドロサイト障害とBBB破綻を介したアルツハイマー病の新たな病態モデルを提唱した点において一定の学術的意義を有すると評価された。

以上より、審査員一同は、本論文がアルツハイマー病の診断および病態解明に関して新たな知見を提供するものであり、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を授与されるに十分な資格を有するものと判定した。