



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	中枢神経と関節における慢性炎症モデルの増悪因子の解明〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	山本, 励志
Description	配架番号 : 2791
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15473号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90020
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	YAMAMOTO_Reiji_review.pdf, 審査の要旨



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 山 本 励 志

主査 教授 氏 家 英 之
審査担当者 副査 教授 石 田 晋
副査 教授 福 原 崇 介

学 位 論 文 題 名

中枢神経と関節における慢性炎症モデルの増悪因子の解明

(Investigation for factors that accelerate inflammation in chronic inflammation
model of central nervous system and joints)

本研究では、関節炎マウスモデルにおける IL-6 アンブの炎症にかかわる因子についてコンピュータシミュレーションを用いて関節炎発症の要因を検証し、STAT3 と NFκB が協働することで IL-6 アンブが効率的に炎症を引き起こすことが示された。また、加齢マウスでは EAE が悪化することや IL-34 による MHC class II 陽性細胞の活性化がその悪化に関与していることを明らかにした。

審査にあたり、まず副査の石田晋教授から「STAT3-NFκB 複合体が存在することで IL-6 の生産が増加するのはなぜか。STAT3、NF-κB がそれぞれ同時にプロモーターに結合することでは転写生成物は増加しないのか」との質問があった。申請者は「STAT3、NF-κB 各々が同時にプロモーターに結合し転写するよりも STAT3-NFκB 複合体のほうが転写の効率が上がり、転写速度が上昇していることが考えられる」と回答した。また、「IL-17 抗体が早期でのみ IL-6 アンブを抑制し、後期では抑制効果がないのはなぜか」との質問があった。申請者は「IL-6 アンブは IL-6 と IL-17 の存在下で NF-κB ならびに IL-6-STAT3 経路が同時活性化されるが、両経路がある一定以上活性化すると、両経路の相互刺激によるループが形成され、IL-17 がない状態でも IL-6 アンブの炎症が回り続けることができると推察する」と回答した。これに対し「IL-6 アンブ発生に必要な IL-6 や IL-17 の最低濃度は調べられているか。濃度閾値を知ることで、IL-6 アンブ関連の炎症疾患の治療に参考になりうる。」との指摘があった。申請者は「これまで IL-6 アンブの実験は高濃度の IL-6、IL-17 を細胞と共培養させて炎症を発生させていたため、申請者は閾値についてのデータは持ち合わせていない。当研究室で過去にサイトカインの閾値を検討したデータがあるか確認をしたい」と回答した。次に「STAT3-NFκB 複合体の存在を pull down assay などの実験で証明していないのか」との質問があった。申請者は「今回の研究ではシミュレーションのみでの検証で、複合体の存在はまだ実験では証明できていない。STAT3-NFκB 複合体の証明は技術的な難しさがあるが、現在検討を進めているところである」と回答した。

次に副査の福原崇介教授から「コンピュータシミュレーションにおいて複合体の転写速度、STAT3 と NF-κB の転写速度はどのように決めているのか。特に複合体に関する種々の反応は過去に実験で得られたデータを元に算出しているのか。」との質問があった。申請者は「岡山理科大

の協力のもとシミュレーションに関する種々のパラメーター数値を入力しているため、詳細は岡山理科大に確認が必要であるが、STAT3 と NF- κ B の転写速度は過去の実験データを参考に算出し、複合体に関しては過去にデータはないため予測値の入力になるが、転写速度は高かったと記憶している」と回答した。次に、「論文中に「NF- κ B と STAT3 の複合体」という表現があるが、複合体であることが検証できていないのなら慎重に表現すべきである」との指摘があった。また、「IL-34 はどのような経緯で着目したのか」との質問があり、「当研究室の過去のデータで、EAE マウスに抗 GM-CSF 抗体を投与すると脊髄に集積した MHC class II 陽性細胞数が減少することがわかっており、CSF ファミリーをひとつずつ検証していった結果 IL-34 がヒットした」と回答した。

主査の氏家英之教授から「IL-17 抗体や TNF 抗体の作用はこのマウスモデルへの投与実験では検討したのか」との質問があった。申請者は「In vivo では関節リウマチ様関節炎発症まで時間を要することや、連日抗体投与をどのようにするかなどの課題もありまだ行っていないが、特に IL-17 抗体の in vivo での効果は将来的に確認をしたい」と回答した。次に、「IL-34 受容体の抗体をカクテルして投与して検証を行ったか」との質問があった。申請者は「M-CSFR 抗体、PTP ζ 、SDC1 すべてを脳室ポンプに積めてカクテル投与を試みたが効果がなかった。3 種混合の場合、それぞれの濃度が低くなるため効果が出なかった可能性もあるが検証できていない」と回答した。最後に「rIL-34 投与で若年マウスのみ症状が改善したのはなぜか」との質問があった。申請者は「IL-34 の機能は神経保護作用や神経炎症作用などが言われているが、まだ機能が解明されておらず、若年 EAE には神経保護作用的に働いた可能性が考えられる」と回答した。

この論文は、IL-6 アンプによる炎症増幅の機序の解明に寄与するものであり、今後の更なる病態解明と臨床応用が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、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）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。