



Title	GM-CSFは痛み刺激で誘発されるEAE再燃症状に関係する末梢由来骨髄系細胞を中枢神経領域に維持する働きがある [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	松山, 詩菜
Description	配架番号 : 2851
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15917号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92193
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	MATSUYAMA_Shiina_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 松山 詩菜

主査 教授 石田 晋
審査担当者 副査 教授 福原 崇介
副査 准教授 矢口 裕章

学位論文題名

GM-CSF は痛み刺激で誘発される EAE 再燃症状に関係する
末梢由来骨髄系細胞を中枢神経領域に維持する働きがある

(GM-CSF promotes the survival of peripheral-derived myeloid cells in the Central Nervous System for pain-induced relapse of neuroinflammation)

申請者が所属する研究室はこれまで、実験的自己反応性脳脊髄炎（Experimental autoimmune encephalomyelitis; EAE）マウスを用いて特定の神経刺激により血液脳関門の機能が破綻し、末梢免疫細胞が中枢神経領域に侵入し得る一連のメカニズムを発見し、発表してきた。その中で寛解期 EAE マウスに痛み刺激が加わると症状が再燃することも見出した。寛解期 EAE マウスの第 5 腰髄周辺には CD11b 陽性 MHC class II 陽性の末梢免疫細胞が維持されており、その細胞が痛み刺激で活性化し、EAE 再燃の起点となるとまとめている。しかし、なぜ CD11b 陽性 MHC class II 陽性の末梢免疫細胞が長期にわたって中枢神経領域に維持されるかは不明であった。そこで、申請者はこの末梢由来骨髄系細胞と名付けられた CD11b 陽性 MHC class II 陽性細胞の性質および長期維持される要因について検討を行い、その成果を報告した。具体的には、末梢由来骨髄系細胞はミクログリア細胞と比べて GM-CSF 受容体の発現が高く、GM-CSF の増減に伴う細胞数の増減を認めた。GM-CSF に反応して抗アポトーシス作用に関わる受容体の発現の亢進を認めた。さらに、GM-CSF 分泌源の検証を行い、血管内皮細胞である可能性が高いことも報告した。実際、抗 GM-CSF 抗体を投与した寛解期 EAE マウスは痛み刺激による再燃を認めず、臨床的な治療効果があることを証明した。さらに、申請者は第二章として先天的な神経発達障害を持つマウスに EAE 誘導を行い、より脳に近い領域で脳内炎症が起きるのかどうかを検討した内容についても報告した。

審査にあたって、まず副査の矢口裕章准教授より、第 5 腰髄以外でも末梢由来骨髄系細胞の存在が確認されるのかという質問があった。申請者は、第 5 腰髄以外でも一部の末梢由来骨髄系細胞が存在し、ノルアドレナリンが産生される神経終末近辺に集まる性質があると考えているが、重力刺激が最も能率的にノルアドレナリンの産生し、多くの末梢免疫細胞を集積させるため第 5 腰髄が炎症の主座となると考えていると説明した。矢口裕章准教授から抗 GM-CSF 抗体投与はどのような治療法を想定しているのかという質問もあった。申請者は、再発を繰り返すような疾患のヒト患者などを対象に、今回発表した末梢由来骨髄系細胞のような細胞の存在部位の解析できれば、再発の起点となる「くすぶり病変」などを見出し、

それを除去することで再発しにくい病態に変換するような治療を想定していると回答した。さらに矢口裕章准教授より、第二章の内容に関して統合失調症と脳内炎症メカニズムに関する先行研究の詳細を求める質問があった。申請者は先行研究の知見をもとに、統合失調症患者のミクログリア活性化や血液脳関門の機能低下を説明した。

次に副査の福原崇介教授から抗 GM-CSF 抗体投与による抗アポトーシス因子受容体などの変化を検証したかという質問があった。申請者は抗 GM-CSF 抗体での検証を行っていないと回答し、福原崇介教授から抗 GM-CSF 抗体が実際に細胞死への誘導もしているかを検討するうえで有用ではないかという指摘があった。さらに、今回の研究の標的としている末梢由来骨髄系細胞は免疫領域の研究で世界的な注目を浴びているような細胞集団であるかという質問もあった。申請者は、この末梢由来骨髄系細胞が EAE 誘導後に中枢神経領域で維持される特異的な細胞集団と認識しているが、EAE 誘導以外でどのような状況で存在するか、特定の細胞集団から派生するものか特定できておらず、さらなる検証が必要であると回答した。

主査の石田晋教授からは GM-CSF が血管内皮細胞から分泌されるとあったが、血管内皮細胞は何らかの刺激に応じて GM-CSF を分泌するのかという質問があった。申請者は、血管内皮細胞は活性化の有無に関わらず、定常的に分泌していると考えていると回答した。さらに、石田晋教授から GM-CSF 受容体のシグナルがアポトーシスに作用している可能性を報告しているが、今回発表した Bcl-x1 及び Bcl-2 以外の作用について検証しているのかという質問があった。申請者からは今回の発表でふれた受容体以外は検証できておらず、今回の指摘を今後の研究の参考にしたいと回答した。また、第二章に関しても石田晋教授から質問があり、自閉症モデルマウスの EAE 誘導に関して、今後どのような研究の進展を考えているのかという質問があった。申請者は、自閉症モデルマウスにおける血液脳関門の特徴やその背景因子を検証することで、精神疾患の脳内炎症の機序の解明につながることを期待していると回答した。

審査員一同は総じて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。