



Title	炎症性疾患の予防、治療に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	村上, 薫
Description	配架番号 : 2852
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15918号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92195
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	MURAKAMI_Kaoru_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 村上 薫

主査 石田 晋 教授
審査担当者 副査 矢口 裕章 准教授
副査 小林 弘一 教授

学 位 論 文 題 名

炎症性疾患の予防、治療に関する研究
(Research on prevention and treatment of inflammatory diseases)

リウマチなどの炎症性疾患は、感染症などを契機に引き起こされることが知られている。発表者は大学院在学中にいくつかのテーマで研究を行い、感染症と、感染症をきっかけに起こりうる炎症性疾患についての病態理解を深めた。

一つ目の研究は、唾液を用いた SARS-CoV-2 オミクロン株検出検査についてである。発表者のグループは迅速な SARS-CoV-2 オミクロン株の検査が可能でな唾液を用いた化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA) とイムノクロマト法 (ICA) の有用性を RT-PCR と比較して評価した。結果として短時間かつ非侵襲的に検体を採取できる CLEIA は RT-PCR と比較して有用な検査法であるということが示された。

二つ目の研究は、阪大産研との共同研究である。阪大産研では、以前に武漢 SARS-CoV-2 を 5 分以内に高い感度と特異性で検査できる人工知能 (AI) -ナノポアプラットフォームを報告しているが、今回は当該プラットフォームの改良版を用いて SARS-CoV-2 の変異型を識別できることを実証した上、これを使用して、COVID-19 患者の唾液検体からオミクロン変異体を、それぞれ 100%と 94%の感度と特異度で同定することに成功した。上記の結果から、改良型 AI-nanopore プラットフォームは、SARS-CoV-2 変異型の効果的な診断ツールであることが示された。

三つ目の研究は、企業との共同研究である。紅色非硫黄細菌の一つである *Rhodobacter azotoformans* 由来 LPS (RAP99LPS) のウイルスに対する免疫増強作用について検討した。発表者は、(1)RAP99LPS のマウスへの投与により多くの免疫細胞が活性化し、血清中の種々の活性化サイトカインとケモカインの濃度が上昇した。一方、(2)RAP99LPS 事前投与マウスでは、ウイルス感染を模した poly(I:C)投与によって感染によるサイトカインストームを

引き起こす IL-6 を含む各種サイトカインの産生が減少した。

四つ目は、感染症が引き金になりうる関節リウマチの左右対称性の遠隔炎症についての研究である。IL-6 信号の抑制因子、SOCS3 が不全である F579 マウスでは、サイトカインの足関節の投与にて関節炎が生じる。当該モデルの片側足関節の炎症が ATP を中核とする感覚ニューロン-介在ニューロン間のクロストークを介して反対側足関節に広がることが示された。この神経経路を切除したり、阻害したりすると反対側での炎症発生が抑制されたことから、ATP は神経伝達物質であると同時に炎症促進物質でもあり、局所炎症と反対側の炎症を誘発する神経経路の仲介役として機能しているという新規の分子機構が判明した。

審査にあたり、副査の矢口准教授より四つ目の研究で ATP を介して反対側足関節まで炎症が誘導されることから、経路として存在する神経の変性が起こらないのかを質問されたが、病理学的な観察から変性などは起こっていないとの回答であった。

副査の小林教授より四つ目の研究について片側の足関節に P2RX7 阻害剤を投与してサイトカインで関節炎を誘導した実験において、P2RX7 阻害剤は低分子であることから反対の足関節へと血行性に流れていることはないかとの質問があったが、今回投与した量は全身性と比較して非常に少量なので反対側への影響はほとんどないと回答された。最後に ATP は炎症を起こすにはかなりの量が必要であり、今回の研究における反対側足関節で発生する ATP 量では炎症を起こすには難しいのではないかという指摘がなされた。それに対して反対側で ATP が出た場合には炎症性疾患の引き金になりうるがそれ自体では関節炎は誘導しないこと、今回の実験では F759 マウスにそれ自体では病態を誘導しない量のサイトカイン 2 種を足関節に投与して病態を誘導しているとの回答であった。さらに、遠隔炎症によって生じる ATP は炎症誘導の環境を作る要因であるので、病態形成には自己反応性 T 細胞や自己抗体の存在、あるいはストレスなどの他の因子の存在が必要であることが示唆されると追加の回答があった。主査の石田教授から、三つ目の実験に対して RAP99LPS が TLR4 リガンドであることから、結合後のシグナル伝達はどうなるのかという質問があった。これに対し、RAP99LPS 投与にて IL-6 アンプが活性化していることからこの時 Myd88-NF κ B 経路の活性化が起こっている可能性が高いと回答した。さらに、四つ目の研究に対して、P2RX7 阻害剤を腹腔投与した場合も足関節投与と同じように足関節での炎症を抑制する作用があるのではないかとの質問があった。これに対し、P2RX7 阻害剤を大量に打てばそもそも関節炎は生じない可能性が高いと回答された。また、足関節にサイトカインを投与した際に ATP が産生される細胞腫についても質問があり、これに対し Nav1.8 陽性の感覚神経が逆行性に産生すると回答された。

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合わせ、発表者が博士(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。