

氏名	山本 梓司
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第 1379 号
学位授与の日付	平成 30 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 3 条第 1 項第 3 号に該当

学位申請論文タイトル及び掲載誌

Protective and therapeutic role of 2-carba-cyclic phosphatidic acid in demyelinating disease

脱髄性疾患における環状ホスファチジン酸誘導体の脱髄抑制及び治療効果

Journal of neuroinflammation 14 卷 142 号 OPEN ACCESS 2017 年 7 月 21 日 掲載

学位審査委員（主査）教授 村越 隆之

（副査）教授 佐々木 惇、教授 野村 恭一、准教授 松井 政則

論文内容の要旨

【目的】多発性硬化症（MS）は再発と寛解を繰り返しながら重症化する難病指定疾患である。既存の MS 治療薬は症状を軽減するが、病態進行を十分に抑制しないことが問題である。生体分子の環状ホスファチジン酸（cyclic phosphatidic acid: cPA）は、独特の環状構造をもつ脂質メデイエーターである。これまでに神経細胞の生存と分化促進、侵害受容性の痛みと神経障害性疼痛の抑制など種々の生理活性が報告されており、申請者は既に MS モデルマウスを用いて cPA の脱髄抑制効果を報告した。本研究は生体内でより安定な化学合成誘導体 2ccPA を MS 治療薬として開発することを目標とし、自己免疫性（EAE）と非自己免疫性（クプリゾン）の 2 つの MS 病態モデルマウスに対する 2ccPA の治療効果を検討した。

【方法】自己免疫脱髄を反映する実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）モデルマウスを用い、自己免疫誘導後 30 日間飼育し 2ccPA を連日腹腔内投与した。脱髄病態の進行を EAE スコアにより、免疫細胞の浸潤を組織染色により評価した。

非自己免疫性 MS モデルマウス（ミエリン形成細胞であるオリゴデンドロサイトに特異的細胞死を引き起こすクプリゾン投与）では、クプリゾン投与と同時に 2ccPA を投与し、最も病態が進行する 5 週間後まで飼育した。ミエリン特異的染色による脱髄、脳内炎症性マーカーによる炎症、ローターロッドを用いた運動機能を評価した。

【結果】2ccPA は自己免疫性（EAE）、非自己免疫性（クプリゾン）の両 MS モデル動物において顕著な脱髄改善効果を発揮した。2ccPA は EAE 病態スコアの進行を抑制し、T 細胞、マクロファージなどの免疫細胞の浸潤を抑制した。非自己免疫性（クプリゾン）モデルでは、脱髄抑制効果、NLRP3 インフラマソーム抑制およびグリア細胞の活性化抑制による神経炎症抑制効果、運動機能改善効果を示した。また、MS 治療の観点から、脱髄病態発症後、寛解期、慢性期に 2ccPA を投与し、脱髄抑制効果や運動機能障害の改善効果も明らかとした。

【結論】2ccPA は自己免疫性（EAE）と非自己免疫性（クプリゾン）の両 MS モデル動物において顕著な脱髄改善効果が得られた。2ccPA は MS 患者の治療薬候補と考えられた。