

論文審査の結果の要旨

11月20日(月)18時より、審査員全員出席のもと学位審査会が開かれた。まず学位審査要件を満たしていることを確認したのちに、申請者によるプレゼンテーションを行った。

近年罹患者数が増加傾向にある多発性硬化症の新規治療薬開発を最終目標として、脂質メディエーターである環状ホスファチジン酸(cyclic phosphatidic acid: cPA)の安定化アナログである2ccPA(2-carba-cyclic PA)の脱髄抑制作用を検討した。

まず、2ccPAは培養オリゴデンドロサイトのCoCl₂誘導性アポトーシスを抑制した。次に非自己免疫性機構で脱髄を起こすクプリゾン投与マウスを用いて、種々の投与時期を設定しつつ2ccPAの効果を調べた。2ccPAは脳梁で計測した脱髄現象をクプリゾン投与との完全併用、脱髄開始後期、寛解期、脱髄慢性化期、の投与時期のいずれでも減弱させた。またその際にはマイクログリアマーカー及び種々炎症性指標を減弱させた。またローターロッドによる協調運動機能の評価でも回復効果を認めた。さらに自己免疫性機序により脱髄を起こすEAE(experimental autoimmune encephalomyelitis)モデルマウスにおいても効果を検討した。2ccPAは継時的なEAEスコアを改善し、また脊髄白質における脱髄の抑制、CD4を始めとする免疫系細胞の脊髄内浸潤を抑制した。

以上の結果から、2ccPAは神経系における炎症反応を抑制することで脱髄の進行を防ぎ、また髄鞘再生の促進効果も発揮できると結論した。

プレゼンテーションに引き続き各審査員より以下のような質疑がなされた。

- 1) 脱髄に関わる細胞群の免疫学的な評価について、Th17など、より詳細な検討が必要ではないか。
- 2) 2ccPAと前段階のcPAとの作用の差はどのようなものか。
- 3) 作用機序の詳細は何か。
- 4) 2つの脱髄モデルにおける共通点と相違点は何か。
- 5) IBA1陽性細胞の由来はマイクログリアか、血中モノサイトか。
- 6) 抗原提示機能に対する影響はないのか。
- 7) クプリゾンモデルにおいて髄鞘再生をどのように評価するか。
- 8) すべての作用を単一のメカニズムで説明するのは単純化しすぎではないか。同様に、最上流の神経炎症抑制だけで説明しようとすることに問題はないか。

これらに対し申請者は、いずれにも疑問点の本質をよく把握し、回答できる部分とそうでない部分とを区別し、関係する研究を引用し、あるいは推察できる考察を示しつつ真摯に、終始落ち着いた態度で応答した。また今後の研究の方向付けも熟慮されていた。今回の研究は増加しつつある神経難病という社会的な背景をもとに、発症後においても治療効果が期待できる新しい薬物開発を目指すという情熱に溢れた意欲的な研究として期待される。

以上より、発表、質疑の全体を通じ、全員一致で優れた研究であるとの評価が得られ、申請者の学識、経験、態度、人格は医学博士を授与するに相応しいと判断できたので、審査結果を「適格」とする結論を得た。

追記 日本語表題に関し、英語論文の原題からはやや異なる印象を与えられることから微修正を求めた。