

乙 第 号

井川 大輔 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙第号	氏名	井川大輔
論文審査担当者	委員長	教授	西真弓
	委員	教授	坪井昭夫
	委員	教授	岸本年史
	(指導教員)		

主論文

Microglia-derived neuregulin expression in psychiatric disorders

精神疾患におけるマイクログリア由来ニューレグリン発現

Daisuke Ikawa, Manbu Makinodan, Keiko Iwata, Masahiro Ohgidani, Takahiro A. Kzto, Tasunori Yamashita, Kazuhiro Yamamuro, Sohei Kimoto, Michihiro Toritsuka, Takahira Yamauchi, Shin-ichi Fukami, Hiroki Yoshino, Kazuki Okumura, Tatsuhide Tanaka, Akio Wanaka, Yuji Owada, Masatsugu Tsujii, Toshiro Sugiyama, Kenji Tsuciya, Norio Mori, Ryota Hashimoto, Hideo Matsuzaki, Shigenobu Kanba, Toshifumi Kishimoto
Brain, Behavior, and Immunity, Volume 61, Pages 375–385, March 2017

論文審査の要旨

精神疾患における免疫細胞の関わりについてマイクログリアを中心に解析した。

ニューレグリン (NRG) 1 はシナプス可塑性を含めて神経発達に重要な機能を持つ。発達期の NRG の多寡が、後に作業記憶低下や社会性低下を引き起こすことから精神疾患との関連が示されている。

マウスからマイクログリアを単離し、免疫染色にて NRG が発現していることを初めて確認した。このマイクログリアを活性化すると、炎症性サイトカイン遺伝子発現上昇がみられ、同時に NRG 遺伝子発現が増加することを明らかにした。そして、自閉症モデルマウスマイクログリアでも炎症性サイトカイン遺伝子上昇を伴う活性化がみられ、NRG 遺伝子発現も上昇していた。次に、この自閉症モデルマウスから末梢血単核球を単離し、NRG1 type III 遺伝子発現を調べた。両者に強い相関を認め、ヒトでも末梢血単核球とマイクログリア由来 NRG に相関がみられる可能性が示唆された。

これらの知見をもとに末梢血単核球を自閉症患者から採取し、NRG1 type III の測定を行った。自閉症の評価尺度 ADI-R を用いて得られた社会性のスコアと末梢血単核球の NRG1 type III 遺伝子発現量に相関関係があることがわかった。

以上から、免疫細胞由来 NRG が精神疾患の病態生理に関与している可能性を示す有意義な研究と評価され、博士（医学）の学位に値すると考える。

参 考 論 文

Tumor necrosis factor- α expression in peripheral blood mononuclear cells correlates with early childhood social interaction in autism spectrum disorder.

Neurochemical International 104:1-5, 2017

Makinodan M, Iwata K, Ikawa D, Yamashita Y, Yamamuro K, Toritsuka M, Kimoto S, Okumura K, Yamauchi T, Yoshino H, Tsujii M, Sugiyama T, Tsuchiya K, Mori N, Matsuzaki H, Kishimoto T

Social isolation impairs remyelination in mice through modulation of IL-6.

FASEB Journal 30(12):4267-4274, 2016

Makinodan M, Ikawa D, Miyamoto Y, Yamauchi J, Yamamuro K, Yamashita Y, Toritsuka M, Kimoto S, Okumura K, Yamauchi T, Fukami SI, Yoshino H, Wanaka A, Kishimoto T.

Increased 11 retrotransposition in the neuronal genome in schizophrenia.

Neuron 22;81(2):306-313, 2014

Bundo M, Toyoshima M, Okada Y, Akamatsu W, Ueda J, Nemoto-Miyauchi T, Sunaga F, Toritsuka M, Ikawa D, Kakita A, Kato M, Kasai K, Kishimoto T, Nawa H, Okano H, Yoshikawa T, Kato T, Iwamoto K.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに精神医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 29 年 6 月 13 日

学位審査委員長

分子生体構造科学

教 授 西 真弓

学位審査委員

分子・細胞神経科学

教 授 坪井昭夫

学位審査委員（指導教員）

精神医学行動神経科学

教 授 岸本年史