

甲 第 号

山下泰徳 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

	委員長	教授	西 真弓
論文審査担当者	委員	教授	和中明生
	委員(指導教員)	教授	岸本年史

### 主論文

Anti-inflammatory Effect of Ghrelin in Lymphoblastoid Cell Lines From Children With Autism Spectrum Disorder

自閉スペクトラム小児由来リンパ芽球様細胞株を用いたグレリンの抗炎症作用の検討

Yasunori Yamashita, Manabu Makinodan, Michihiro Toritsuka, Takahira Yamauchi,  
Daisuke Ikawa, Sohei Kimoto, Takashi Komori, Ryohei Takada, Yoshinori Kayashima,  
Kaori Hamano-Iwasa, Masatsugu Tsujii, Hideo Matsuzaki, Toshifumi Kishimoto  
Frontiers in Psychiatry 2019 Mar 26;10:152.

## 論文審査の要旨

消化管ホルモンのグレリンは、脳腸相関を通じ中枢神経系に抗炎症作用等の作用を持つ。脳腸相関異常は免疫異常につながり自閉スペクトラム症 (ASD) の病態に関連する。また、ASD 患者血中や脳組織で炎症マーカー発現上昇の報告があり、グレリンが有効ではないかと仮説を立てた。方法として、ASD 児 (ASD-C) および、対照群として定型発達児 (TD-C) 各 20 名由来のリンパ芽球様細胞株 (LCL) を用い、培養系で PBS またはヒトグレリン(0.01 $\mu$ M)を 24 時間作用させ、IL-1 $\beta$  と IL-6、TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B の mRNA 発現レベルを比較した。結果として、TNF- $\alpha$  と NF- $\kappa$ B の mRNA 発現レベルは、PBS 添加時には TD-C 群よりも ASD-C 群が有意に高かった。グレリンは、TNF- $\alpha$  と NF- $\kappa$ B の発現を低下させる傾向を認めたが有意差は認めなかった。次に TNF- $\alpha$  と NF- $\kappa$ B1/2 の発現上位/下位の各 5 サンプルで同様に比較したところ、ASD-C 群の発現上位 5 サンプルのみ、グレリン添加時に TNF- $\alpha$  と NF- $\kappa$ B の有意な発現低下を認めた。これらの結果より、グレリンは炎症を伴う ASD の新規治療薬となる可能性が示唆された。

本研究は ASD の新たな発症機序や治療標的としての可能性を示唆しており、有意義な研究と評価される。

## 参 考 論 文

1. Altered gene expression in lymphoblastoid cell lines aftersubculture.  
Toritsuka M, Makinodan M, Yamauchi T, Yamashita Y, Ikawa D, Komori T, Kimoto S, Hamano-Iwasa K, Matsuzaki H, Kishimoto T  
In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2018 Aug;54(7):523-527
2. Effects of cross-rearing with social peers on myelination in the medial prefrontal cortex of a mouse model with autism spectrum disorder.  
Makinodan M, Okumura K, Ikawa D, Yamashita Y, Yamamuro K, Toritsuka M, Kimoto S, Yamauchi T, Komori T, Kayashima Y, Yoshino H, Wanaka A, Kishimoto T,  
Heliyon. 2017 Dec 1;3(11):e00468
3. Effects of the mode of re-socialization after juvenile social isolation on medial prefrontal cortex myelination and function.  
Makinodan M, Ikawa D, Yamamuro K, Yamashita Y, Toritsuka M, Kimoto S, Yamauchi T, Okumura K, Komori T, Fukami SI, Yoshino H, Kanba S, Wanaka A, Kishimoto T,  
Sci Rep. 2017 Jul 14;7(1):5481
4. 脳腸相関と精神疾患  
山下泰徳, 牧之段学, 岸本年史  
精神科 第27巻第4号 page215-219(2015.10)

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行動神経科学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和元年 9 月 10 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

分子機能形態学

教授 和中明生

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