

甲 第 号

高田涼平 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	粕田承吾
論文審査担当者	委員	教授	杉江和馬
	委員(指導教員)	教授	岡田 俊

主論文

Granulocyte macrophage colony-stimulating factor-induced macrophages of individuals with autism spectrum disorder adversely affect neuronal dendrites through the secretion of pro-inflammatory cytokines

自閉スペクトラム症者の顆粒球マクロファージコロニー刺激因子誘導マクロファージは、炎症性サイトカインの分泌を介して、神経細胞の樹状突起に悪影響を及ぼす

Ryohei Takada, Michihiro Toritsuka, Takahira Yamauchi, Rio Ishida, Yoshinori Kayashima, Yuki Nishi, Mitsuru Ishikawa, Kazuhiko Yamamuro, Minobu Ikehara, Takashi Komori, Yuki Noriyama, Kohei Kamikawa, Yasuhiko Saito, Hideyuki Okano and Manabu Makinodan.

Molecular Autism. 2024 Feb 21;15(1):10

論文審査の要旨

本研究は自閉症スペクトラム（ASD）の病因・病態を炎症性サイトカイン関与の観点からの解明を目指したものである。近年、ASD 患者において末梢の炎症性サイトカインの発現が上昇していることが報告されている。末梢のマクロファージが分泌する TNF- α や IL-1 α といった炎症性サイトカインが神経細胞の樹状突起を退縮させ、ASD 発症に関与しているとの仮定の下で実験が行われた。ASD 患者あるいは定型発達者から採取した末梢血単核球から GM-CSF 誘導により炎症惹起型マクロファージを誘導した。健常者由来の iPS 細胞から神経細胞を分化誘導し、そこに GM-CSF 誘導マクロファージを共培養させるという手法を用いている。その結果、神経細胞の樹状突起の退縮が認められ、この現象は ASD 患者由来のマクロファージでより高度に認められた。また ASD 患者由来のマクロファージでは定型発達者由来のマクロファージと比較して、特に IL-1 α の発現が高く認められた。神経細胞に TNF- α や IL-1 α を直接作用させたところ、やはり樹状突起の退縮が観察された。また、GM-CSF 誘導マクロファージと同時に TNF- α や IL-1 α の中和抗体を投与したところ、樹状突起の退縮は抑制された。以上のことから ASD 患者の GM-CSF 誘導マクロファージが TNF- α や IL-1 α を介して神経細胞に悪影響を及ぼすことが示され、炎症性サイトカインの阻害剤が ASD の治療薬になりうる可能性が示された。

公聴会では炎症性サイトカインの中和抗体を用いた今後の治療戦略、出生前の母胎中のサイトカインの関与、TNF- α や IL-1 α 以外のサイトカインの関与などについて質問がなされた。いずれの質問にも本研究の limitation を提示しながら解決へ向けた今後の研究展開についても述べられ、適切な回答が得られた。

以上、本研究は ASD 病因解明および治療薬開発の先駆けとなるものであり、今後の精神科医療において重要な出発点となるものである。公聴会での質疑と合わせて、審査員全員が博士の学位に値するものと判断した。

参 考 論 文

1. Tumor necrosis factor- α expression aberration of M1/M2 macrophages in adult high- functioning autism spectrum disorder
Yamauchi T, Makinodan M, Toritsuka M, Okumura K, Kayashima Y, Ishida R, Kishimoto N, Takahashi M, Komori T, Yamaguchi Y, Takada R, Yamamuro K, Kimoto S, Yasuda Y, Hashimoto R, Kishimoto T. *Autism Res.* 2021 Nov; 14 (11):2330-2341
2. Developmental dysregulation of excitatory-to-inhibitory GABA-polarity switch may underlie schizophrenia pathology: A monozygotic-twin discordant case analysis in human iPS cell-derived neurons.
Toritsuka M, Yoshino H, Makinodan M, Ikawa D, Kimoto S, Yamamuro K, Okamura K, Akamatsu W, Okada Y, Matsumoto T, Hashimoto K, Ogawa Y, Saito Y, Watanabe K, Aoki C, Takada R, Fukami SI, Hamano-Iwasa K, Okano H, Kishimoto T. *Neurochem Int.* 2021 Nov;150:105179.

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6年6月11日

学位審査委員長

法医学

教授 粕田承吾

学位審査委員

臨床神経筋病態学

教授 杉江和馬

学位審査委員(指導教員)

精神医学行動神経科学

教授 岡田 俊