

## 学位論文審査結果の要旨

博士課程 ①・乙	第 号	氏 名	中里祐毅
審 査 委 員	主 査 氏 名	佐藤 正明	
	副 査 氏 名	山口 良二	
	副 査 氏 名	高宮 孝悟	
[論文題名] Neurons promote encephalitogenic CD4 <sup>+</sup> lymphocyte infiltration in experimental autoimmune encephalomyelitis Scientific Reports, 10:7354, 2020 doi: 10.1038/s41598-020-64363-z			
[要 旨] 多発性硬化症 (Multiple sclerosis; MS) は神経炎症を特徴とする中枢神経システムの自己免疫疾患であり、脱髄と軸索変性を引き起こす。Ca <sup>2+</sup> /calmodulin-dependent protein kinase II $\alpha$ (CaMKII $\alpha$ )による神経興奮毒性はMSのマウス実験モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (experimental autoimmune encephalitis; EAE) において神経障害を引き起こす。中里祐毅氏はEAEにおいて、興奮性ニューロンが神経病変へのCD4陽性リンパ球集積に重要な役割を担うことを解明した。中里氏はEAEを標的とするCaMKII $\alpha$ プロモーター制御下の抑制性 designer receptors exclusively activated by designer drugs (DREADD)を用いて、EAEにおける興奮性ニューロンの活性沈静化を試みた。その結果、ニューロン沈静化はEAEの臨床病態スコアを軽減し、標的病変における <i>c-fos</i> 、 <i>Tnf<math>\alpha</math></i> 、 <i>Ccl2</i> 、 <i>Ccr2</i> のmRNAの発現を減弱するとともにニューロンへのCD4陽性リンパ球の遊走を妨げた。また、EAEを標的とする <i>Ccl2</i> shRNAはCD4陽性リンパ球の遊走を妨げ、運動障害を軽減した。従って、EAEにおけるニューロン活性化はCCR2陽性CD4陽性リンパ球の遊走を促進し、抑制性DREADDによるニューロン沈静化は病態の臨床および分子マーカーを軽減することから、同氏はニューロンのCCL2はリンパ球の遊走促進に関与することを考察した。 本研究論文は英文雑誌『Scientific Reports』に受理されており、当該領域において重要な知見であると認められる。また、質疑応答では同氏は主査と副査からの質疑に対して的確に応じた。			

最終試験結果の要旨

博士課程 甲	第 号	氏 名	中里祐毅
審 査 委 員		主 査 氏 名	依藤 志明
		副 査 氏 名	山口 良二
		副 査 氏 名	高宮 彦隆
<p>[要 旨]</p> <p>申請論文の内容および関連領域について口頭で試問した結果、学位を授与するに値する学力を有するものと判定した。</p>			