



Title	Inhibition of repulsive guidance molecule A ameliorates diabetes-induced cognitive decline and hippocampal neurogenesis impairment in mice
Author(s)	宇野, 広樹
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/103090
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	宇野 広樹
論文題名 Title	Inhibition of repulsive guidance molecule A ameliorates diabetes-induced cognitive decline and hippocampal neurogenesis impairment in mice (神経軸索再生阻害因子RGMaの抑制は糖尿病モデルマウスにおける認知機能障害と海馬神経新生の障害を改善する)
論文内容の要旨	
〔目 的(Objective)〕 認知機能障害は中枢神経系における糖尿病の主要な合併症の一つである。記憶形成に重要な役割を担う海馬において、海馬神経新生が障害されることが病態形成の主要な一因であると考えられている。しかしながら分子メカニズムに基づく根本的な治療法の創生には至っていない。我々はこれまで、様々な中枢神経疾患への関与が報告されている神経軸索再生阻害因子RGMaが生理条件下の海馬神経新生に関与することを報告した。一方で病態下における海馬神経新生の障害にRGMaが関与するかは依然不明である。本研究では糖尿病モデルマウスを用いて海馬神経新生と認知機能障害におけるRGMaの関与を検討することを目的とした。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 ストレプトゾシン誘導性1型糖尿病モデルマウス(STZマウス)およびレプチン受容体欠損2型糖尿病モデルマウス(db/dbマウス)の組織学的解析により、海馬神経新生で産生されるダブルコルチン(DCX)陽性神経前駆細胞における神経突起の伸長異常と細胞数の減少を確認し、海馬神経新生が障害されていることを確認した。また海馬依存性の認知機能を評価する新規物体認識試験において認知機能スコアの有意な低下を確認した。次にRGMaの関与を検討するため、定量的in situ hybridization法(RNA scope)を用いて海馬神経新生が観察される海馬歯状回のRGMa発現を評価したところ、糖尿病モデルマウスでは成熟神経細胞で構成される顆粒細胞層においてRGMaの発現が上昇することがわかった。顆粒細胞層は神経幹細胞ニッチを構成し神経新生を制御することが知られていることから、糖尿病病態下で発現上昇したRGMaが直接的に神経幹細胞に作用し、神経新生能を変化させていると仮説を立て、in vitroにおける海馬由来神経株化細胞HT-22とマウス成体由来神経幹細胞(Neurosphere)の共培養実験にて検討を行った。その結果、通常グルコース培地で培養したHT-22と共培養したNeurosphereは分化誘導後に神経突起を伸長させたのに対し、高グルコース培地で培養したHT-22と共培養したNeurosphereは分化誘導後の神経突起伸長が有意に抑制されることがわかった。一方で、HT-22を高グルコース培地で培養したのち、抗RGMa中和抗体(MT-3921: unasnemab)を処理した上で共培養したNeurosphereは分化誘導後に神経突起を伸長させることがわかった。これより高グルコースを処理された海馬由来神経株化細胞はRGMaを介して神経幹細胞に作用し、神経分化を抑制する可能性が示唆された。最後に、RGMa中和抗体が認知機能障害の改善に寄与するか検討するため、STZマウスおよびdb/dbマウスに抗RGMa中和抗体を投与したところ、DCX陽性神経前駆細胞の神経突起伸長並びに細胞数の減少が有意に改善することがわかった。さらに行動学的にも糖尿病病態下で低下する認知機能スコアが有意に改善することがわかった。これらより糖尿病病態下の海馬において発現上昇したRGMaが神経幹細胞に作用し神経分化を抑制することで海馬神経新生が障害され、認知機能障害が引き起こされる可能性が示された。さらに抗RGMa中和抗体は糖尿病病態下の海馬神経新生と認知機能の障害を改善する可能性があることがわかった。	
〔総 括(Conclusion)〕 本研究では海馬神経新生および認知機能の障害を呈する1型および2型糖尿病モデルマウスの海馬歯状回において、神経軸索再生阻害因子RGMaの発現が上昇することを明らかにし、RGMaが糖尿病性認知機能障害の病態に関与する可能性を示した。またin vitroにおいて海馬由来神経株化細胞と神経幹細胞の共培養系を確立し、高グルコース負荷した海馬由来神経株化細胞がRGMaを介して神経幹細胞の神経分化を抑制する可能性があることを明らかにした。さらに抗RGMa中和抗体が糖尿病モデルマウスにおける海馬神経新生および認知機能の障害を改善する可能性があることを示し、RGMaが糖尿病性認知機能障害の新規治療標的として有用である可能性を示した。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 宇野 広樹				
論文審査担当者	(職)	氏 名		
	主 査	大阪大学教授	山下 俊英	署 名
	副 査	大阪大学教授	河原 行郎	署 名
	副 査	大阪大学教授	島田 昌一	署 名

論文審査の結果の要旨

申請者は海馬神経新生の異常及び認知機能障害を呈する1型および2型糖尿病モデルマウスの海馬において、神経軸索再生阻害因子RGMaの発現が上昇することを明らかにした。また海馬由来神経株化細胞HT-22とマウス成体由来神経幹細胞(Neurosphere)の共培養を独自に確立し、高グルコース処理された海馬由来神経株化細胞がRGMaを介して神経幹細胞に直接作用し、神経分化を抑制することを示した。さらに抗RGMa中和抗体が糖尿病モデルマウスにおける海馬神経新生及び認知機能の障害を改善することを明らかにした。申請者はこれら一連の実験により、糖尿病病態下で発現上昇したRGMaが海馬神経幹細胞の神経分化を障害することで認知機能障害を引き起こす可能性があること、またRGMaが糖尿病性認知機能障害の新規治療標的として有用である可能性があることを示し、糖尿病性認知機能障害の病態解明に貢献した。よって博士(医学)の学位授与に値する。