



Title	Repulsive guidance molecule-a is involved in Th17 cell-induced neurodegeneration in autoimmune encephalomyelitis
Author(s)	田辺, 章悟
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/51945
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	田辺 章悟
論文題名 Title	Repulsive guidance molecule-a is involved in Th17 cell-induced neurodegeneration in autoimmune encephalomyelitis (RGMaはTh17細胞が引き起こす神経傷害に関与する)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕 多発性硬化症 (Multiple Sclerosis: MS)は四肢の麻痺や視覚障害を主徴とする中枢神経系の自己免疫疾患である。MSでは活性化したT細胞やマクロファージが中枢神経内に浸潤し、各所に炎症性の病巣を形成する。この炎症により引き起こされる中枢神経の髄鞘破壊や神経傷害が病態機序の1つとして考えられている。我々は先行研究において軸索伸長阻害因子の1つであるRGMa (Repulsive guidance molecule-a)がT細胞の活性化を制御することでMSの病態形成に寄与することを見出した。しかし、免疫系細胞が発現するRGMaの機能は未だ不明な点が多く、またMSの病態進行期におけるRGMaの役割も十分に解明されていない。本研究ではT細胞のサブタイプであるTh17細胞 (T helper 17細胞)がRGMaを高発現することに着目し、その機能解明を目的に研究を行った。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 多発性硬化症の病態形成に主要な役割を演じているCD4⁺ T細胞のRGMaの発現量を検討した。マウス脾臓より採取したCD4⁺ T細胞をサイトカイン刺激によりTh0, Th1, Th17, 制御性T細胞に分化させた後、定量的PCR及びウェスタンブロット法によりRGMaの発現量を検討した。その結果、T細胞の中でもTh17細胞にRGMaが強く発現していることを見出した。 Th17細胞はMSの病態形成に強く寄与している。Th17細胞が発現するRGMaとMSとの関連を明らかにするため、MSに類似した脳脊髄炎を発症するモデルマウスを用いて検討を行った。ミエリンタンパク質であるMOG₃₅₋₅₅を認識するT細胞受容体を発現するトランスジェニックマウス (2D2-TCR transgenic mouse)から採取したT細胞をTh17細胞に分化させ、野生型マウスに移植することで脳脊髄炎を誘導できる。このモデルマウスに対してRGMa中和抗体を投与して、RGMaを阻害したときの病状進行の変化を観察した。その結果、RGMa抗体を投与することにより、四肢の麻痺などの症状が改善した。さらに組織学的な解析により、脳脊髄炎の炎症部で見られる神経傷害が有意に抑制されている組織像が観察された。この結果は、Th17細胞のRGMaは脳脊髄炎の神経傷害に寄与していることが示唆される。 さらに、Th17細胞が直接的に神経を傷害しているのかを検討するため、Th17細胞と神経細胞の共培養実験を行った。両者を24時間共培養することで神経細胞死が多く見受けられたが、RGMa中和抗体とともに培養すると神経細胞死が有意に抑制された。この結果により、Th17細胞はRGMaを介して直接神経細胞を傷害していることが示唆される。	
〔総 括(Conclusion)〕 RGMa中和抗体を投与することで、Th17細胞が引き起こす神経傷害を抑制できることが示された。先行研究の結果より、RGMaはT細胞の活性化を制御することでMSの炎症にも寄与することがわかっている。先行研究と本研究を総合的に考えると、RGMaを阻害することで炎症抑制に加えて神経傷害も抑えられることが考えられるため、MSの非常に有効な治療標的分子となることが期待される。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 田辺 章悟			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	山下 俊英
	副 査	大阪大学教授	石井 優
	副 査	大阪大学教授	望 月 秀 樹

論文審査の結果の要旨

上記申請者は多発性硬化症における神経傷害のメカニズムを解明すべく、軸索伸長阻害因子であるRepulsive guidance molecule-a (RGMa)に着目して研究を進めてきた。多発性硬化症は免疫系の異常により中枢神経の脱髄や神経傷害を来す自己免疫疾患である。学位申請論文では多発性硬化症に類似する脳脊髄炎を発症するモデルマウスに対してRGMaを阻害すると神経傷害が抑制されること、さらにRGMaによる神経傷害はある特定の免疫系細胞に起因して起こることを明らかにした。

本研究成果はRGMaが多発性硬化症の神経傷害に対して有効な治療標的分子となる可能性を示唆する極めて重要な知見であり、米科学雑誌「Cell Reports」誌に掲載された。よって申請者は博士（医学）の学位を授与するに値すると認める。