

Title	A novel aquaporin-4-associated optic neuritis rat model with severe pathological and functional manifestations
Author(s)	森田, 裕子
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/96258
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	森田 裕子
論文題名 Title	A novel aquaporin-4-associated optic neuritis rat model with severe pathological and functional manifestations (重篤な病態及び機能障害を呈するAQP4由来の新規視神経炎ラットモデルの開発)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕 視神経脊髄炎(NMO: Neuromyelitis Optica)は重篤な視神経炎と横断性の脊髄炎を特徴とする自己免疫疾患である。NMOでは、抗AQP4 (aquaporin-4)抗体によってアストロサイトが障害され、二次的に脱髄や軸索障害が生じるが、病態の全体像は未だ明らかになっていない。また、既存の治療法では障害による後遺症を寛解するには至らない。そのため、病態の解明と新たな視点からの治療法の開発が重要である。これまで種々のNMO動物モデルが検討されてきたが、視神経病変について、AQP4の広範な脱落と組織障害を来すような臨床症状を十分に反映した動物モデルは存在せず、in vivo病態の解明が遅れている。本研究では、臨床で観察されるような重篤な視覚障害を呈する視神経炎ラットモデルを開発することを目的とした。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 本研究では、視神経に抗AQP4モノクローナル抗体を直接投与することで新たな視神経炎モデルラットを作製し、視神経病理と視覚機能を評価することを試みた。抗AQP4抗体を投与したラットでは、免疫染色において注入部位でAQP4及びGFAPの染色性の大幅な低下がみられ、広範なアストロサイト障害が惹起されていることが示唆された。また、病態誘導後急性期である2日、4日後においてミクログリア・マクロファージマーカーとして知られるIba1 (Ionized calcium-binding adapter molecule 1)陽性細胞や好中球などの自然免疫を担う免疫細胞の浸潤が顕著に観察された。そこで、次に神経軸索障害が生じているかを検討した。神経トレーサーとして知られているCTB(Cholera Toxin Subunit B)488によって神経軸索を蛍光で標識したところ、抗AQP4抗体投与群では病変部より後方の標識が低下し、神経軸索が強く障害されていることが観察された。さらに視神経機能評価のため対光反射を実施した。抗AQP4抗体投与群ではコントロール群と比較して顕著に反射が減弱し、視覚機能の低下が生じていることが示唆された。以上のように、従来モデルでは再現困難だった広範なアストロサイト障害と強い視覚機能障害を呈する動物モデルの確立に成功した。 最後に、本モデルが薬効評価に耐えうるモデルであるかを検討した。本モデルの視神経病変部では大量の免疫細胞が集まっており、特にIba1陽性細胞(ミクログリア・マクロファージ)の増加が認められた。Iba1陽性細胞は免疫防御に寄与しており、炎症状態では活性化してTNF α やIL-1 β 等の炎症性サイトカイン分泌や貪食により神経障害を引き起こす。そこで、Iba1陽性細胞の活性化を抑制する薬剤であるミノサイクリンを投与し、神経軸索と視機能の評価を行った。ミノサイクリン投与群では、視神経軸索障害の緩和と視機能の改善が認められたことから、Iba1陽性細胞が神経軸索損傷に関与していることが示唆された。	
〔総括(Conclusion)〕 本モデルは視神経における重篤な組織と機能障害を呈しており、NMOの病態解明と治療方法の探索に有用であると考えられる。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 森田 裕子

	(職)	氏名	
論文審査担当者	主査	大阪大学教授	山下 俊英
	副査	大阪大学教授	河原 行郎
	副査	大阪大学教授	佐藤 真

論文審査の結果の要旨

視神経脊髄炎はAQP4に対する自己抗体により重篤な視神経と脊髄炎を発症する自己免疫疾患である。先行研究では、AQP4の広範な脱落と組織障害を来す視神経炎モデルは存在せず、in vivo病態の解明が遅れている。

申請者は、ラットの視神経に高親和性の抗AQP4抗体を直接投与し、強い組織及び視機能障害が生じる動物モデルの作製に成功した。組織解析では、AQP4の大幅な染色性低下と免疫細胞の浸潤、軸索障害が観察された。機能解析では、対光反射の顕著な減弱から視覚機能の低下が示唆された。さらに薬効評価に耐えうるモデルであるかを検討した。病変部の組織解析の結果、Iba1陽性細胞の活性を抑制するミノサイクリンを投与した。ミノサイクリン投与群では、軸索障害と視機能低下が抑制されることがわかり、Iba1陽性細胞の神経軸索損傷への関与が示唆された。

上記研究成果は、従来の視神経炎モデルと比べNMGの臨床症状をより反映しており、病態と新規治療方法の探索に有用であることから、学位の授与に値すると考えられる。