

末延 道太 論文審査の要旨

論文題目 抗炎症性2型ミクログリアの β アミロイドクリアランス作用を誘導するアルツハイマー病治療法の開発

審査内容 本論文の主要な成果は、Th2 サイトカインであるインターロイキン(IL)-4の脳内での発現上昇は、抗炎症性2型ミクログリアの β アミロイド(A β)クリアランスを活性化し、アルツハイマー病モデルマウス(APP23)の空間認知障害を改善させることを示した点である。本論文の内容は、以下の二つに要約される。①APP23 マウスの脳内にIL-4 と IL-13 の混合液を微量注入すると、CD36 陽性/Ym1 陽性/CD163 陽性/アルギナーゼ-1 陽性/IL-4 受容体 α 陽性のミクログリア(2型ミクログリア)が活性化しこれと相関して脳内A β 蓄積量が減少すること、またIL-4/IL-13の脳内注入はAPP23マウスの空間認知障害を改善させること、を明らかにした。アルツハイマー病の最大の危険因子は加齢であるが、IL-4/IL-13の脳内注入は、老齢(9月齢)の野生型マウスの空間認知障害も改善した点も興味深い。②脳内IL-4シグナルを活性化する方策として、低分子化合物(レチノイド)の経口投与を採用し、レチノイン酸受容体アゴニスト Am80 とレチノイド X 受容体アゴニスト HX630 の併用経口投与が、APP23マウスの脳内不溶性画分A β を減少させ、空間認知障害を改善させることを明らかにした。この際、両薬剤の併用投与は、APP23マウスの海馬IL-4シグナル障害を改善させた。

本論文は、薬学的な見地に基づき、主に以下の二点から高く評価される。第一点として、これまで関係が不明であったアルツハイマー病とIL-4に注目し、外科的あるいは経口投与により脳内IL-4レベルを上昇させると、アルツハイマー病モデルマウスの空間認知障害が改善することを初めて明らかにした点である。第二点として、IL-4/IL-13脳内注入によるA β 減少作用には、IL-4受容体 α を発現する抗炎症性2型ミクログリアが寄与することを示した点である。これらの知見は、アルツハイマー病の新たな治療法確立の一助となるとともに、ミクログリア・サブタイプの病態生理的意義を考える上でも非常に興味深いものであり、薬学のみならず広範な学術領域に波及効果をもたらすものである。

以上の理由から、本論文は、博士論文として相応しい内容であると判断された。

審査委員	薬学生化学分野	教授	杉本 幸彦
審査委員	環境分子保健学分野	教授	高濱 和夫
審査委員	薬物活性学分野	教授	香月 博志

