

Unique primed status of microglia under the systemic autoimmune condition of lupus prone mice erythematosus

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2019-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 野村, 篤史 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002229

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2007 号

Unique activation status of innate immunity as a potential target of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus

(精神神経ループスエリテマトーデスにおける新たな治療対象候補としての自然免疫系による炎症)

野村 篤史 (のむら あつし)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、全身性エリテマトーデス (SLE) における頭痛、抑うつ、認知機能障害などの精神神経症状において、近年精神疾患や神経変性疾患において注目されているミクログリアなどの自然免疫系を中心とした神経炎症が関わっていることを示した論文である。本論文では、Fc γ RIIB^{-/-}Yaa、NZB/NZW、MRL/lpr の 3 種類の SLE モデルマウスを用いて中枢神経における免疫病態を解析している。その結果、SLE モデルマウスの脳では共通してミクログリアや Ly6C^{lo} 単球などのミエロイド系細胞が増加し、これらの細胞ではインターフェロンへの反応を示唆する MHC クラス I や PDCA1 の発現上昇がみられることが示された。また、免疫組織染色を用いて、アストロサイトや血管内皮細胞にも反応があることを示している。さらに、ミクログリアの RNA-seq 解析ではインターフェロン誘導遺伝子に加え神経変性疾患でみられる炎症関連遺伝子の発現増強が認められ、SLE モデルにおけるミクログリアは特徴的な炎症状態にあることが明らかとなった。

過去には致死的な疾患であった SLE は、診断や治療の進歩により生命予後が大きく改善した。それに伴って慢性的な合併症への対策が必要となってきたが、生活の質を低下させる精神神経症状もその一つである。これまでは獲得免疫系の重要性が注目されてきた疾患であるが、精神神経症状と自然免疫系との関連へ着目した病態の解析は新規的であり、今後の発展が期待される臨床的にも意義のある研究である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。