

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2581 号

Immunoglobulin directly enhances differentiation of oligodendrocyte precursor cells and myelination.

免疫グロブリンはオリゴデンドロサイト前駆細胞の分化及び髄鞘化を促進する

李 亜光 (り あこう)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、B 細胞欠損により cuprizone 誘導脱髄が増悪し、B 細胞が脱髄に対し抑制的に作用すること、B 細胞が産生する免疫グロブリンが脱髄からの再髄鞘化を促すことを初めて明らかにした意義ある論文である。多発性硬化症において、近年 B 細胞の病態への関与が注目されていることから B 細胞と免疫グロブリンが脱髄と再髄鞘化に与える影響について注目し、両者の関係性を検証した。cuprizone 脱髄マウスモデルを用いた解析により、B 細胞欠損マウス群では、野生型マウス群と比較して脱髄が増悪することを明らかにした(脳梁髄鞘面積 $\mu\text{MT vs WT}=42.8 \pm 1.67\% \text{ vs } 54.7 \pm 1.04\%$, $p<0.001$)。B 細胞が産生する免疫グロブリンの髄鞘化への作用を解析するために行ったマウス脳薄切培養の解析では、MBP(Myeline basic protein)と共染色された軸索の割合がコントロール群では 0.27 ± 0.05 であったのに対して免疫グロブリン添加群では増加しており (IgG 0.51 ± 0.07 , $p<0.05$; IgA 0.57 ± 0.05 , $p<0.005$; IgM 0.58 ± 0.07 , $p<0.005$)、再髄鞘化が改善することを示した。さらに、免疫グロブリンのオリゴデンドロサイト前駆細胞(oligodendrocyte-precursor cell: OPC)への直接的作用を解析するため、OPC 単独培養による検討を行い、免疫グロブリンは OPC の増殖には影響しないが、その分化と髄鞘化を促進することを明らかにした。さらに OPC は免疫グロブリン Fc γ レセプターのうち、Fc γ RI と Fc γ RIII を発現しており、両方のレセプターが IgG の作用を媒介することを示した。この研究は、免疫グロブリンが OPC 分化と脱髄、再髄鞘化に与える影響とその機序を明らかにすることにより、脱髄疾患における脱髄抑制ならびに脱髄後の再髄鞘化を促進する治療戦略に新しい可能性を提示した。

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。