

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	菊谷 知也
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Genetic deletion of translocator protein exacerbates post-sepsis syndrome with activation of the C1q pathway in septic mouse model (トランスロケータータンパク質の遺伝子欠損は，敗血症モデルマウスにおいて C1q 経路の活性化を伴って敗血症後症候群を悪化させる)			
論文審査担当者			
主 査	教授	堤 保 夫	印
審査委員	教授	岡 本 泰 昌	
審査委員	講師	淵 上 学	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>敗血症は救急集中治療領域において頻度が高く，死亡率も高い重要な疾患である。医学の進歩により敗血症の救命率は向上しているが，生存者における長期的な身体機能・精神障害・認知機能障害などの後遺症が問題になっており，敗血症後症候群と呼ばれている。トランスロケータータンパク質 18kDa (TSP0) は，炎症，酸化ストレス，中枢神経系でのステロイド生成に関与する多面的なミトコンドリアタンパク質である。TSP0 は中枢神経炎症の際に活性化ミクログリアにおいて発現が上昇し，精神疾患や神経変性疾患におけるバイオマーカーとして知られている。TSP0 は急性期の敗血症性脳症に関与していることも示唆されている。しかし，TSP0 が敗血症後症候群においてどのような役割を果たすかは不明である。</p> <p>本研究の目的は，敗血症後の精神・認知障害に関連した続発症における TSP0 の役割を，マウスモデルを用いて調べることであった。本研究では野生型 C57BL6J マウス (wild type : WT) と TSP0 ノックアウトマウス (TSP0KO) を用いた。敗血症モデルとして盲腸結紮穿孔 (Cecal ligation and puncture: CLP) を用いた。動物を，(i) wild type (WT) + sham, (ii) WT + CLP, (iii) TSP0 knock out + CLP の 3 群に分けた。手術後 17 日目まで生存率と体重変化を評価した。また，生存したマウスについて，不安様行動，うつ様行動，認知機能，運動活動，前肢筋力を，それぞれ高架式十字迷路，尾懸垂試験，Y 迷路，オープンフィールド試験，握力試験により評価した。行動実験終了後に，マウスの海馬を採取し RNA を抽出後，RNA-seq により，遺伝子発現の変化を調べ，行動試験との関連を評価した。</p> <p>TSP0 遺伝子を欠損させたマウスでは，WT マウスに比べて，CLP による死亡率が高く，体重減少が顕著で長期に遷延した。また，敗血症回復後の不安様行動，うつ様行動，前肢の筋力低下が WT マウスに比べて増悪することが明らかとなった。海馬の RNA-seq 解析により，C1q 補体経路の遺伝子 (C1qb, C1qc, Tyrobp) の発現上昇が，不安様行動の程度と有意に相関があることが明らかになった。これらの遺伝子の発現の上昇は，尾懸垂試験におけるうつ様行動や，握力試験での筋力低下とも相関があり，C1q 経路の敗血症後症候群における役割を支持するものであった。C1q によりタグ付けされたシナプスをミクログリアが同定し取り除くシナプス刈り込みは，機能的なシナプスを減少させることで，精神障害や認知障害を伴う神経変性疾患における病態生理に関与するとされている。また，TSP0 は C1q を制御することで，シナプス刈り込みに重要な役割を果たす可能性が示唆されている。本研究では，TSP0 阻害による C1q 上昇がシナプス刈り込みを促進し，敗血症後症候群の悪化に寄与したことが考えられた。TSP0 リガンド投与により C1q 調整を介して，敗血症後症候群の治療につながる可能性が示唆された。</p> <p>よって審査委員会委員全員は，本論文が菊谷 知也に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。</p>			