

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

安藤 仁

主論文の題目
および

掲載・審査委員名

題 目 Positive Feedback Loop via Astrocytes Causes Chronic Inflammation in Virus-Associated Myelopathy

(アストロサイトを介したポジティブフィードバックループがウイルス関連脊髄症における慢性炎症を引き起こす)

掲載誌 Brain 2013 ; 136 : 2876-2887

主査 加藤 智啓
副査 三浦 偉久男
副査 武永 美津子

[論文の要旨・価値]

ヒト T 細胞好（向）性ウイルス 1 型(HTLV-1)による HTLV-1 関連脊髄症(HAM/TSP、以下 HAM)は、難治性神経疾患である。HTLV-1 に感染した CD4⁺T 細胞が脊髄へ浸潤し、インターフェロン(IFN)- γ などの炎症性サイトカインの産生を介して炎症を起こすとされるが、炎症が慢性化する機序は不明である。これまで申請者らは HAM 患者髄液ではケモカイン CXCL10 が高濃度に存在することを報告しており、今回申請者は CXCL10 とその受容体である CXCR3 を中心に、炎症の慢性化の機序を検討した。申請者が得た主な知見は以下のようである。1) HAM 患者においては、脳脊髄液(CSF)中の CXCL10 濃度は血清中のそれより高く(p<0.0001)、また、CSF 中の細胞数と相関した(p=0.047)。2) CSF 中の細胞の CXCR3 発現率は 92.4%で末梢血単核球での発現率 9.9%よりも高かった(p<0.0001)。免疫組織学的には、3) HAM 患者由来脊髄の小血管周囲で CXCR3 陽性細胞の浸潤を認めた。4) HAM 患者脊髄では CXCL10 陽性細胞が増加していた(p=0.0095)。5) 脊髄における CXCL10 陽性細胞の主体はアストロサイトであった。また、機能的実験においては、6) HAM 患者由来 CD4⁺T 細胞は無症候性キャリアに比べ多量の IFN- γ を産生していた(p=0.022)。7) HAM 患者由来 CD4⁺T 細胞はアストロサイトマ U251 細胞の CXCL10 分泌を促進し(p<0.001)、それは抗 IFN- γ 抗体により阻害された(p<0.001)。8) 抗 CXCL10 抗体は HAM 患者末梢血単核球の遊走を阻害した(p<0.001)が、抗 CXCR3 抗体は阻害しなかった。以上の結果より、HTLV-1 感染 CD4⁺T 細胞が IFN- γ を介してアストロサイトに CXCL10 を産生させ、その CXCL10 が HTLV-1 感染 CD4⁺T 細胞を含む CXCR3 陽性細胞を末梢血から脊髄へ遊走させるというポジティブフィードバックループの存在が明らかとなり、これが炎症の慢性化に関わると結論された。また、抗 CXCL10 抗体が炎症の慢性化を断ち切る治療薬となる可能性が示された。本論文は HAM の慢性炎症の病態機序を明らかにするとともに、抗 CXCL10 抗体の HAM 治療薬としての可能性を示した意義のある論文である。なお、本研究は本学生命倫理委員会の承認(1646 号)を得て行われた。

[審査概要]

審査は主査・副査のほか、申請者の研究指導者等数名の出席を得て行われた。約 20 分のスライドを用いた研究発表の後、約 40 分間の質疑応答があった。1) CXCL10 を産生するアストロサイトの由来は何か、2) CXCL10 値と病勢とは関連するのか、3) CSF に存在する CD8⁺T 細胞の役割は何か。4) 抗 CXCR3 抗体の効果が無かった理由は何か、5) 抗 CXCL10 抗体は血液脳関門を通過するのか、など多数の質問があった。申請者はほとんどの質問にほぼ的確に答えた。また、英語読解力の判定は関連英文論文の一部を口頭で和訳することによったが、たいへん良好であった。以上を勘案し、申請者は学位授与に値すると判断した。

(最終) 試験結果の要旨

[研究能力・学識等]

1) 専門的知識

日本エイズ学会認定医としての診療実績を有するなどの背景もあり、ウイルスに関する知識は豊富であった。本研究で対象とした HTLV-1 および HAM に関する知識もたいへん深く、十分な専門的知識を持つと判断された。

2) 研究能力

本研究は ELISA, フローサイトメトリー、免疫組織染色、細胞共培養、および細胞遊走能試験などさまざまな方法を用いて多種類の実験が秩序だって行われており、研究能力は十分であると判断された。

3) 発表能力

分かりやすいスライドを用いて簡潔な発表がなされており、発表能力は十分であると判断された。

4) 研究意欲

相当量の実験をまとめた研究であり、意欲に満ちていると判断された。

5) 態度・人柄

真摯かつ誠実な態度で発表と質疑応答に臨んでおり、博士（医学）にふさわしいと判断された。