

Heterogeneity and mitochondrial vulnerability configurate the divergent immunoreactivity of human induced microglia-like cells

米元, 耕輔

<https://hdl.handle.net/2324/7329416>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : © 2023 Elsevier Inc. All rights reserved.



(別紙様式 2)

氏 名	米元 耕輔			
論 文 名	Heterogeneity and mitochondrial vulnerability configurate the divergent immunoreactivity of human induced microglia-like cells (細胞不均一性とミトコンドリア脆弱性はヒト誘導ミクログリアが示す多様な免疫応答を構築する)			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	神野 尚三
	副 査	九州大学生体防御医学研究所	教授	増田 隆博
	副 査	九州大学	教授	園田 康平

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ミクログリアは、神経炎症性疾患の進行および防御に対して多彩な役割を果たす。しかし、炎症状態に対するミクログリアの多様な反応性の根底にあるメカニズムについては、ほとんど知られていない。申請者らは、ヒト誘導ミクログリア様 (iMG) 細胞が自然免疫リガンドにどのように応答するかを調査した。定量PCRにより、poly-I:Cとリポ多糖 (LPS) がIL1BとTNFの遺伝子発現を活性化することが示された。iMGの免疫反応性は、対照被験者 (n = 11) と神経炎症性疾患患者 (n = 24) の間で差はなかった。フローサイトメトリーにより、CD14^{high}細胞がLPS刺激後にインターロイキン-1 β (IL-1 β) を発現することが明らかになった。免疫ブロット法により、poly-I:CとLPSは異なる炎症経路を活性化するが、共通してミトコンドリア不安定性とピルビン酸キナーゼアイソフォームM2 (PKM2) の発現を誘導することが示された。さらに、PKM2の強力な活性化剤 (DASA-58) は、LPS刺激後のIL-1 β 産生を減弱させた。これらのデータは、不均一な細胞集団とミトコンドリアの安定性が、環境におけるヒトiMGの多様な免疫反応性の根底にあることを示唆している。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士 (医学) の学位に値すると認める。