

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	李 倩 怡
論文審査担当者 主 査 内科学 中 原 仁 先端医科学（脳科学） 田 中 謙 二 解剖学 仲 嶋 一 範 精神神経科学 内 田 裕 之 学力確認担当者： 審査委員長：田中 謙二 試問日：2024年12月20日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Phenotypic Insights Into Anti-IgLON5 Disease in IgLON5-Deficient Mice (IgLON5ノックアウトマウスの解析によるIgLON5抗体関連疾患に関する研究)				
抗IgLON5抗体関連疾患病態はIgLON5のloss-of-function、gain of function、炎症随伴神経障害のいずれで説明できるか不明だった。ノックアウト (KO) マウスを用いた本研究で、ヒト病態で見られる運動障害、記憶障害、不安、多動がIgLON5のloss-of-functionで説明しうるが、睡眠障害やタウ蓄積はloss-of-functionでは生じないことを明らかにした。 審査では、不安に関する行動解析において、有意差が得られたlight/dark transitionおよびopen field testと、有意差が得られなかったelevated plus maze testの違いはなにかと問われ、前者は新奇環境における不安評価、後者は高所を避ける性質を利用した不安様行動評価であり、対象となる不安の種類が違うと回答された。次に、ヒト抗IgLON5抗体関連疾患ではタウの蓄積が中核の病理であるが、今回のKOマウスではタウの蓄積が確認されなかったことの解釈を問われた。抗IgLON5抗体関連疾患では必ずタウが蓄積するわけではないこと、アルツハイマー病において炎症によるタウの蓄積が指摘されていることなどを踏まえて、タウの蓄積は抗IgLON5抗体による炎症を介した二次的な病理である可能性が考慮されるが、さらなる研究が必要であると回答された。続いて、抗IgLON5抗体関連疾患患者において、タウの蓄積がなくても神経障害が見られた報告はあるのかと質問された。罹病期間の短い症例では、典型的な脳幹部のタウ蓄積は見られない一方で、同部位に広範なIgG4の沈着を認めたとの報告があり、即ちタウの蓄積が生じていない病初期において、抗IgLON5 IgG4の沈着により神経障害が生じる可能性が考えられ、免疫学的な介入を早期に開始することで、不可逆的な神経細胞障害と疾患の進行を予防できる可能性があると回答された。審査員からは、IgLON5に対する免疫を誘導したマウスの解析を推奨された。次に、発達期における遺伝子欠失の機能代償が生じている可能性があるため、straight KOマウスの解析のみでloss-of-functionの表現型を網羅するのは不十分という指摘があった。成体期以降にIgLON5をknockdownして表現型を検討することを推奨された。続いて、本研究はKOマウスの睡眠・覚醒時間しか分析しておらず、抗IgLON5抗体関連疾患で見られるREM睡眠行動障害や睡眠時随伴症を評価できていないのではと指摘された。今後睡眠時の筋電図も解析したいと回答された。 以上、本研究はさらに解明すべき課題が残されているが、IgLON5の神経系における機能の一端を明らかにしたもので、抗IgLON5抗体関連疾患の病態理解の一助となる有意義な研究であると評価された。				