

## 最終試験結果の要旨

報告番号	理工研 第 470 号	氏名	中野 了輔
審査委員	主査	伊東 祐二	
	副査	笠井 聖仙	橋本 雅仁

最終試験は、以下の要領で博士論文の発表会を行い、研究発表内容の質、発表状況、質疑応答の内容を総合的に審査した。博士論文の発表会は、令和元年7月30日の14時00分より鹿児島大学理学部2号館213号室にて開催され、30分の博士論文内容の発表後、約30分間の諮問を含む質疑応答が行われた。具体的な質疑応答の内容の一部を以下に示す。

1) 今回の標的分子となっているMOGとはどのような分子なのか。

回答：MOGは、神経を囲むミエリンを作っているオリゴデンドロサイトに特異的に発現している分子で、接着機能を持つと考えられているが、その中枢系での生理学的な機能はまだ明らかになっていない。ノックアウトマウスを作っても、表現型が出ないことが報告されている。

2) 今回使用している抗MOG抗体の脳への貯留のメカニズムは何か。

回答：今回、抗MOG抗体を血中投与することで、顕著な脳への移行を観察した。しかし、その移行速度は決して速いわけではなく、数日かけて脳内の濃度が最大に達し、その濃度が1か月以上継続される。このことから考えると、抗MOG抗体は、血液から脳への移行を促進しているわけではなく、微量ながら一旦、脳に入った抗体がオリゴデンドロサイト上のMOG分子と結合することにより、脳から血液への再排出が抑えられることで、結果として脳内での貯留を高めていると考えている。

3) 抗MOG抗体を投与後、脳に移行した抗体による副作用などは考える必要はないのか。

回答：MOGに対する抗体は、神経炎症疾患において体内で出現し、それが病気の原因とされているものもある。そこで、今回使用した抗体は、免疫系を惹起したり、他の免疫細胞を誘導する能力を持つIgG1抗体ではなく、IgG4というサブクラスの抗体を使った。IgG4抗体の投与では、マウス・ラットにおいて特に炎症などの副作用を示す所見は見られなかった。

4) 単離したMOGに対する2種類の抗体、MOG1とMOG 14のうち、MOG1のみを実験に使用した理由は何か。

回答：これらの2つの抗体では、表面プラズモン解析でのMOGに対する親和性、フローサイトメータを用いた細胞表面に発現したMOGに対する結合性などは、大きく変らなかったが、in vivoでの脳移行性についてはMOG1が勝っていたことから、MOG1抗体を使用することにした。MOG14に比べ、MOG1がin vivoでの脳移行性が高い理由は現状では明らかではないが、わずかな結合活性の違いが影響している、あるいは、2つの抗体ではエピトープが違うことが予想され、このエピトープの違い、つまりMOG上の認識部位の違いによって、この脳移行性（滞留性）の違いが出ているのかもしれない。

5) この技術を使って、どのような疾患の治療薬の開発が想定できるか。

回答：トランスフェリン受容体を使った従来の脳移行技術と異なり、この抗MOG抗体による脳移行技術の特徴は、長期にわたる脳貯留を可能にすることである。このようなことから、アルツハイマー病の治療薬やハンター症候群などのライソゾーム病の治療薬への応用が考えられる。ハンター症候群の治療薬では、細胞内への移行が必要となるため、そのための技術も加えて必要となろう。

上記のように審査員から質問に対し、審査対象者は、適宜、適切な対応と回答・討論を行ったことから審査委員会は、申請者が博士課程の修了者としての学力ならびに見識を有するものと認め、博士（理学）の学位を与えるに足る資格を有するものと判定した。