

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	櫻井 正彦
論文担当者	主査 戴 毅
	副査 竹島 泰弘
	副査 黒田 悦史
学位論文名	Exploring immunological and molecular mechanisms involved in obsessive-compulsive disorder with comorbid neurodevelopmental disorders (神経発達症を伴う強迫症における免疫学的、分子生物学的機序解明を目的とした研究)
論文審査の結果の要旨	
<p>強迫症 (OCD) は、患者の QOL に多大な影響を及ぼす疾患であり、その発症機序は未だ明らかではない。一方、OCD 患者の 60%以上うつ病、不安症、神経発達症 (NDD) などの併存症が認められ、病像が多様化・複雑化し、重症化する傾向がある。本研究では、NDD を合併していない OCD 患者 (OCD 群) と比較し、NDD を合併している OCD 患者 (OCD+NDD 群) の免疫機能における遺伝子変化を解析した。申請者の所属診療科に通院または入院し、文書によるインフォームド・コンセントを取得できた OCD 患者 28 名を対象とした。OCD+NDD 群および OCD 群それぞれ 14 名を比較し、血液サンプルから RNA を抽出した後、RNA Sequencing および Ingenuity Pathway Analysis を用いた網羅的な遺伝子解析を実施した。また、ELISA を用いて IL11 および IL17A の血漿中濃度を測定した。RNA Sequencing の結果、OCD+NDD 群では OCD 群と比較して有意な発現変化が認められた遺伝子 716 種が同定され、そのうち免疫機能に関連する遺伝子は 47 種含まれていた。遺伝子間の相互作用を特定するために実施したパスウェイ解析では、IL11 と IL17A が中心的な役割を担っていた。IL11 は好中球の産生に関与し、IL17A は T 細胞の遊走とサイトカイン分泌に関連していた。さらに、APOE、COL1A1、VCAM1、CCL18、PLP1、CCL13、VIP、GJA1、TNC など、多くの遺伝子との複雑な相互作用が示された。OCD+NDD 群では、抗炎症性サイトカインである IL11 の減少と、炎症性サイトカインである IL17A の増加が認められた。この免疫学的変化は炎症の進行を示しており、OCD の発症との関連が示唆されるとともに、治療抵抗性 OCD 患者における潜在的な治療標的またはバイオマーカーとなる可能性が示唆された。</p> <p>本研究は強迫症の診療において重要な知見が得られており、学位授与に値するものと判断した。</p>	