



Title	Onion-bulb Formation after a Single Compression Injury in the Macro-phage Scavenger Receptor Knockout Mice
Author(s)	那波, 一郎
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43799
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	な ば いち ろう 那 波 一 郎
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 6 6 3 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 14 年 1 月 31 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系専攻
学 位 論 文 名	Onion-bulb Formation after a Single Compression Injury in the Macrophage Scavenger Receptor Knockout Mice (マクロファージスカベンジャー受容体ノックアウトマウスにおける 単回圧迫障害後のオニオンバルブ形成)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 佐古田三郎 (副査) 教 授 松澤 佑次 教 授 戸田 達史

論 文 内 容 の 要 旨

【背景と目的】

オニオンバルブは Charcot-Marie-Tooth 病や CIDP (慢性炎症性脱髄性汎神経根炎) など繰り返す脱髄、髄鞘再生後の末梢神経によく見られる、特徴的な病理像であるが、その形成メカニズムに関しては解明されていない。過去の実験的オニオンバルブ作成の報告でも、いずれも同一の末梢神経に複数回の障害を加えることが必要であった。

末梢神経の病理像として、ワラー変性のような軽度の軸索障害の場合、軸索の末梢部位は変性を起こし、シュワン細胞が髄鞘から細胞質を切り離し、髄鞘も変性する。次いでシュワン細胞は分裂し、末梢血から侵入してきたマクロファージとともにミエリン分解産物を処理し、軸索の再生、再髄鞘化が進む。今回ミエリン分解産物の処理が障害され、その結果通常の再髄鞘化が妨げられることによって、オニオンバルブができるのではないかと我々は仮説を立てた。ミエリン分解産物の処理は補体系を介した経路が従来から知られているが、動脈硬化の研究分野で発見されたマクロファージスカベンジャー受容体 (MSR) が、変性した膜の処理に関与していることが最近明らかになりつつある。我々は、ミエリン分解産物の処理にもこの MSR が関与していると考え、この受容体のクラス A ノックアウトマウスに圧迫による末梢神経障害を起こすことでオニオンバルブが形成されるかどうか病理学的に解析し、上記の仮説について検討した。

【方法】

8-17週齢の雌の MSR-A ノックアウトマウスと野生型マウスを用いた。深麻酔下にて坐骨神経を剖出し幅約 2 mm のクリップで 20 秒間神経を圧迫、傷口を縫合し 3 週間後同神経を取り出した。横断面の観察には圧迫部位の最遠位部から 0.4 mm 近位側を選び、チオニン染色にて形態的観察を行った。また軸索の観察用に解きほぐし線維も作成した。MSR は酸化 LDL をはじめとする様々な分子をリガンドとしているため、障害後の末梢神経での酸化脂質の存在を検索する目的で抗酸化フォスファチジルコリン抗体を用いた免疫染色を行った。

【結果】

MSR-A ノックアウトマウス、野生型マウスの有髄線維密度の平均は各々 21727/㎟、22993/㎟と有意差はなく圧迫障害後でも統計的に有意差は見られなかった。また有髄線維径でも圧迫前では各々 5.50 μ m、5.34 μ m、圧迫後では 4.66 μ m、5.01 μ m と有意差は認めなかった。これに対し、観察されたオニオンバルブの数は圧迫障害後、ノックアウトマウスでは強拡大下 1 視野あたり 10.5 個であるのに対し、野生型では 2.9 個と有意な差を認めた。解きほぐし線

維では正常像、軸索変性像、脱髄像が均等に見られ、両群間に差は見られなかった。抗酸化ファスファチジルコリン抗体染色では正常末梢神経は染まらず、圧迫障害後の末梢神経のみが染まった。染色性は野生型マウスよりもノックアウトマウスの方がより強く広範に染められた。

【総括】

- (1) MSR-A ノックアウトマウスにおいて一回のみの圧迫病変によって多くのオニオンバルブが形成された。これは複数回の神経障害が必要であった従来の作成方法と異なっている。
- (2) 末梢神経が圧迫を受けることによって、正常では見られない酸化脂質が病変部に生成されることが確認された。
- (3) MSR-A のノックアウトにより神経障害後の変性ミエリンの処理に支障を来し、それがオニオンバルブの形成につながるものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

従来実験的オニオンバルブの作成は、末梢神経を繰り返し圧迫することでしか出来ず、一回の神経障害によっては不可能であった。またそのメカニズムに関しても解明されていない。今回初めて MSR-A ノックアウトマウスを用いることにより単回の圧迫障害でもオニオンバルブが作成されうることが示された。これが著者らの考える、ミエリンの処理過程での障害によるものであるとすれば、今まで詳細不明であったオニオンバルブの形成メカニズムの解明に繋がる実験であると考えられる。さらに、抗酸化ファスファチジルコリン抗体によって、障害神経が、MSR-A ノックアウトマウスにおいてより強く染色されたことは、ミエリン処理過程に MSR-A が深く関わっていることを示している。これは MSR の本来の役割として最近注目されている変性細胞の処理という面を末梢神経において初めて示したものであり、末梢神経障害後におけるミエリンの処理再生過程の解明への新たな足がかりとなる実験である。

以上の点により、本論文は学位に値すると考える。