The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Roles of CD40 in an inflammatory mechanism of neurodegenerative diseases
Author(s)	奥野, 龍禎
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46270
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	奥　野　龍　禎（おく の たつ さだ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　１９９１１　号
学位授与年月日	平成 18 年 2 月 20 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科生体統合医学専攻
学　位　論　文　名	Roles of CD40 in an inflammatory mechanism of neurodegenerative diseases （神経変性疾患の炎症機転における補助刺激分子 CD40 の役割）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　佐古田三郎 （副査） 教　授　祖父江憲治　　教　授　吉峰　俊樹

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

近年アルツハイマー病をはじめとした、神経変性疾患の病態に炎症機転が重要な働きをしていることが明らかとなりつつあり、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病（PD）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの神経変性疾患を免疫・炎症機転から、immuno-inflammatory disease として捉え病態を解析しようという動きがある。補助刺激分子 CD40 は免疫系では主に抗原提示細胞に発現するが、中枢神経系ではグリア細胞に発現し炎症機転を促進することによって多発性硬化症や AD の病態に関与することが示唆されている。本研究では代表的な神経変性疾患である ALS および PD において、グリア細胞に発現した CD40 を介した炎症機転に焦点を当て、神経細胞障害機序との関係について解析した。

〔　方法ならびに成績　〕

ALS 患者およびモデルマウス（G93A 変異 SOD1 トランスジェニックマクス；G93A Tg）の脊髄組織、PD 患者中脳黒質において免疫組織学的に CD40 の発現を検討した。その機能を解析するためマウス胎児脊髄と中脳組織由来のグリア-神経混合培養系を利用して CD40 の下流で動く炎症性分子と神経細胞障害について検討した。

(1)ALS に関して CD40 は患者および G93A Tg マウス脊髄の反応性グリア細胞に高発現が認められた。ALS の病態に重要であることが示唆されている Cyclooxygenase-2（COX-2）は多くのアストロサイトと一部のミクログリアに発現しており、さらに CD40 と COX-2 の二重染色で反応性グリア細胞における共発現が確認された。

(2)アストロサイトとミクログリアの初代培養では CD40 刺激により COX-2 が誘導されることが確認された。マウス胎児脊髄より調製したグリア-神経混合培養系において CD40 刺激により運動ニューロン死が誘導され，これは COX-2 阻害剤により抑制されることが確認された。

(3)PD に関して CD40 は患者黒質の反応性グリア細胞において高発現が確認された。マウス胎児中脳より調製したグリア-神経混合培養系では CD40 刺激にて inducible nitric oxide synthase（iNOS）及び COX-2 が主にミクログリアに誘導された。

(4)また PD 黒質に発現する CD23（Fc ε RII）の重要性がこれまで報告されていたが、CD23 が CD40 によりアストロ

サイトに誘導されiNOS産生の一翼を担っていることを明らかにした。マウス胎児中脳のグリア-神経混合培養系ではCD40刺激にてtyrosine hydroxylase（TH）陽性ニューロンが選択的に減少し、更にこれはiNOS及びCOX-2の選択的阻害にて有意に抑制された。

〔総　　括〕

(1)ALS脊髄においてCOX-2がその病態に重要であることが示唆されていたが、本研究によりCD40が反応性グリア細胞に高発現しその下流でCOX-2が誘導され、運動ニューロン死を来たしている可能性が示唆された。

(2)PDにおいてiNOS及びCOX-2と黒質ドパミン神経細胞死の関連が報告されている。本研究によりPD黒質においても反応性グリア細胞にCD40が高発現し、その下流でiNOSおよびCOX-2が誘導され選択的ドパミン神経細胞障害が引き起こされている可能性が示唆された。

(3)上記ALS、PDの実験においてCD40は神経細胞にも発現しているがCD40ノックアウトマウスを利用することにより、神経細胞への直接障害作用ではなくグリア細胞を足場とした炎症機転による神経細胞障害であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

近年アルツハイマー病をはじめとした神経変性疾患において、グリア細胞を介した炎症機転が重要な働きをしていることが明らかになっている。さらにパーキンソン病（PD）や筋萎縮性側索硬化症（ALS）等の変性疾患も含めneuroinflammatory diseaseとして病態を捉えようとする考えがでてきており、これらの疾患における炎症機転の解析が必要となってきている。申請者はグリア細胞に発現し、炎症機転に重要な働きをしていると推察された補助刺激分子CD40に着目し、PD及びALSにおける神経細胞死との関連を検討した。PD患者黒質及びALS患者とそのモデルマウス脊髄において、CD40は反応性グリア細胞に発現していることを示し、さらに細胞培養系を利用してCD40の下流でグリア細胞に誘導されるcyclooxygenase2（COX2）及びinducible nitric oxide（iNOS）が神経細胞障害に関与していることを示した。以上本研究により、PD及びALSにおいて反応性グリア細胞にCD40が高発現し、炎症機転を促進することによって病態に関与している可能性が示された。本論文は、神経変性疾患における炎症機転を新しい側面から明らかにしたものであり、学位に値するものと考えられる。