

Title	MACROPHAGE-COLONY STIMULATING FACTOR IS ASSOCIATED WITH EXCRETION OF AMYLOID- β PEPTIDES FROM CEREBROSPINAL FLUID TO PERIPHERAL BLOOD
Author(s)	姜, 経緯
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49827
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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

【29】

氏 名	姜 経 緯
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 2 5 4 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 20 年 10 月 14 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科未来医療開発専攻
学 位 論 文 名	MACROPHAGE-COLONY STIMULATING FACTOR IS ASSOCIATED WITH EXCRETION OF AMYLOID- β PEPTIDES FROM CEREBROSPINAL FLUID TO PERIPHERAL BLOOD (マクロファージコロニー刺激因子はアミロイド β の脳脊髄液から末梢血への排出に関与している)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 武田 雅俊 (副査) 教 授 楽木 宏実 教 授 遠山 正彌

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

脳アミロイド β (A β)の凝集プロセッシングはアルツハイマー病(AD)病理過程に関与している。A β は BACE及びPresenilin/ γ -secretaseによる段階的切断から産生される。脳A β レベルはA β 産生及びBBBを介する輸送を含むクリアランスなどのバランスにより決まる。A β の産生と分解に関してはよく研究されておるが、BBBを介するA β の輸送に関してはよく知られていない。Low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP1)、P-glycoprotein (P-gp)、Insulin-like growth factor (IGF-1)などがBBBを介するA β の脳から血液中への排出を調節している報告がある。Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF)はmononuclear phagocytesの増殖、分化などの機能を調節する分子である。早期AD患者では血漿M-CSFレベルは低い、AD患者の脳脊髄液(CSF)では M-CSFレベルが高いと報告がある。異なる報告もあるが、M-CSF欠損(op/op)マウス脳ではマウス型A β の沈着が報告されている。

〔 方 法 なら び に 成 績 〕

M-CSFがA β の脳から血液中への輸送に果たす役割を調べるため、ヒトA β 40をマウス脳側室に投与し、5,30,45,60,120,240分後経時的に血漿を採集し、ELISAよりA β を測定し時間濃度曲線作成した。M-CSF欠損マウスではwild-typeマウスより時間濃度曲線下面積(AUC)が減少しておりhA β の脳から血中へ排出の減少が示唆された。さらにwild-typeマウスでは～30分後、M-CSF欠損マウスでは～60分後に血漿A β がMaxレベルに達しており、M-CSF欠損マウスはhA β の脳から血中へ排出の遅延が示唆された。このヒトA β 40を脳側室に投与後血漿A β 40が減少及び遅延することは血漿でのA β 40の代謝促進による可能性がある。次に、ヒトA β 40をマウスに静脈投与し、5,30,60,120,240分後経時的に血漿採集し、ELISAよりA β を測定した。M-CSF欠損マウスとwild-typeマウスの間、血漿A β 40レベルでは差がなく、M-CSF

欠損マウスで血漿A β 40代謝促進は見られなかった。さらに、ヒトA β 40をマウス脳側室に投与し、脳CHAPS-soluble A β レベルを調べたところ、M-CSF欠損マウスでは投与45分後脳A β レベルの一時的上昇が見られた。最後に、M-CSF欠損マウス血漿では内在性A β レベルがwild-typeマウスより低いことが判明したが、M-CSF欠損マウス脳では内在性A β の蓄積及び沈着は見られなかった。

〔 総 括 〕

本研究の結果からM-CSF欠損によりA β 40の脳から血中への排出障害が示されており、M-CSFがCSFからBBBを介して血中へのA β 40排出を促進する新たな因子である可能性を示唆した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

脳 A β レベルは A β 産生及び分解、BBB を介する輸送を含むクリアランスなどのバランスにより決まる。BBB を介する A β の輸送に関してはよく知られていない。Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF)は単球食細胞の増殖、分化などの機能を調節する分子である。早期 AD 患者では血漿 M-CSF レベルは低い、AD 患者では脳脊髄液(CSF)では M-CSF レベルが高い報告がある。M-CSF 欠損(op/op)マウス脳ではマウス型 A β の沈着が報告された。本研究では M-CSF 欠損マウスにおいて、ヒト型 A β 40 をマウス脳側室に投与し経時的に血漿採集し A β を測定し、hA β の脳から血中へ排出の減少及び遅延を報告した。A β を側脳室投与後 M-CSF 欠損マウス脳では A β レベルの上昇が見られた。血中にヒト型 A β 40 を投与し血漿 A β 40代謝を検討したところ、M-CSF 欠損マウスで血漿 A β 40代謝促進は見られなかった。M-CSF 欠損マウス血漿では内在性 A β レベルが wild-type マウスより低いことが判明したが、M-CSF 欠損マウス脳では内在性 A β の蓄積及び沈着はなかった。以上の結果から M-CSF が脳脊髄液から血中への A β 40 排出を促進する新たな因子である可能性を示唆しており、本研究は学位に値するものと認める。