

| | |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title | A role of lymphocytes in an animal model of inherited ALS |
| Author(s) | 多田, 智 |
| Citation | 大阪大学, 2010, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/54074 |
| 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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。 |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

| | |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏名 | た だ 智 ^{みとる} |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (医 学) |
| 学位記番号 | 第 23652 号 |
| 学位授与年月日 | 平成22年3月23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臨床医学専攻 |
| 学位論文名 | A role of lymphocytes in an animal model of inherited ALS (遺伝性ALSのモデル動物におけるリンパ球の役割) |
| 論文審査委員 | (主査) 教 授 佐古田三郎 (副査) 教 授 武田 雅俊 教 授 祖父江憲治 |

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

今回我々は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)におけるリンパ球-ミクログリア間の相互作用の役割を明らかにする目的で、成熟リンパ球が存在しないRag2遺伝子欠損マウス(RAG2^{-/-})と、家族性ALSのモデル動物であるG93A変異ヒトSOD1トランスジェニックマウス(mSOD1/RAG2^{+/+})との交配を行い、Rag2遺伝子欠損変異SOD1トランスジェニックマウス(mSOD1/RAG2^{-/-})を作製し、mSOD1/RAG2^{+/+}との表現型の差異を比較解析した。

〔方法〕

mSOD1/RAG2^{+/+}、及びmSOD1/RAG2^{-/-}に対し、体重、クリニカルスコア、PaGE testを週2回計測し、発症時期と重症度を評価した。クリニカルスコアは、5段階評価(0~4)とし、後肢の振戦が明らかとなる3点以下の得点しか認められなくなった時点で発症と定義した。PaGE testでは、マウス飼育用のケージ金網にマウスを載せ、金網を反転させて両側後肢が金網から外れるまでの時間を計測した。疾患初期の70日齢、疾患末期の150日齢のマウスより脊髄を採取し、レクチン染色を行いミクログリアの活性化を検討した。また、70日齢及び130日齢のマウス脊髄より全RNAを抽出し、定量的RT-PCRにて脊髄遺伝子発現の変化を評価した。

〔成績〕

mSOD1/RAG2^{-/-}は mSOD1/RAG2^{+/+}と比較して発症時期は有意に遅延し、疾患初期において脊髄前角でレクチン陽性ミクログリアが多数観察され、70日齢マウスの脊髄定量的RT-PCRで組織修復作用を

持つYm1の発現が有意に上昇していた。iNOSやIFN- γ などの神経毒性因子には有意差が認められなかった。

〔総括〕

ALSではリンパ球消失により神経変性初期にミクログリアが活性化してYm1の分泌が増加し、組織修復作用が働いて神経変性が抑制される可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

筋萎縮性側索硬化症(ALS)におけるリンパ球の役割を明らかにするために、リンパ球を持たないALSモデル動物であるRag2遺伝子欠損変異SOD1トランスジェニックマウス(mSOD1/RAG2^{-/-})を作製し、変異SOD1トランスジェニックマウス(mSOD1)と表現型を比較した。mSOD1/RAG2^{-/-}の発症はmSOD1と比べて遅延しており、更に疾患初期においてレクチン陽性ミクログリア及び神経保護作用を持つYm1のmRNAの発現が脊髄に増加していた。mSOD1/RAG2^{-/-}ではリンパ球消失により疾患初期にミクログリアが活性化してYm1の分泌が増加し、発症が遅延した可能性が示唆された。この結果は学位の授与に値すると考えられる。