

Title	オリゴデンドロサイトの発達におけるSema4D抑制制御作用
Author(s)	山口, 航
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59015
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	やまぐち わたる 山 口 航
博士の専攻分野の名称	博 士 (保健学)
学位記番号	第 25272 号
学位授与年月日	平成24年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科保健学専攻
学位論文名	オリゴデンドロサイトの発達における Sema4D 抑制制御作用
論文審査委員	(主査) 教 授 稲垣 忍 (副査) 教 授 木原 進士 教 授 依藤 史郎

論 文 内 容 の 要 旨

<背景>

神経組織は神経細胞と3種類のグリア細胞により構成されており、そのうちの1つであるオリゴデンドロサイト(OL)は中枢神経系において髄鞘を形成する細胞である。OLはオリゴデンドロサイト前駆細胞(OPC)が増殖・移動して成熟分化したものである。髄鞘化された有髄神経は無髄神経よりも神経伝導速度が速くなりすばやく情報が処理できることで、人類は高次脳機能を獲得できたと考えられている。OLの関連する疾患として、髄鞘破壊による多発性硬化症や近年では統合失調症に関与する知見が得られ注目されつつある。脳のさまざまな病気もこれまでは神経細胞の異常によると考えられてきたが、神経細胞を取り巻くグリア細胞に病気の原因がある可能性が高くなってきた。しかしながら、OLの発達制御に関して詳細には明らかにされておらず、特に内因性に制御する機構はほとんどわかっていない。先行研究において、Sema4DはOLに発現し、Sema4D欠失により成獣マウスの大脳皮質においてOLの数が増加することを明らかにした。このことからSema4DがOLの発達において内因性制御因子である可能性が示唆された。

<目的>

本研究では、OPCとOLの生後発達期でのSema4Dの影響を欠失マウスを用いて明らかにすることと、Sema4D欠失と外因性Sema4D添加によるOPCの増殖およびOLのアポトーシスへの影響を初代オリゴデンドロサイト培養を用いて明らかにすることを目的とした。

本論文は中枢神経系で髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトの発達制御に、オリゴデンドロサイト自身の発現するSema4D分子が抑制作用を示す内容である。

Sema4D欠失マウスとオリゴデンドロサイト培養を用いて、発達期の大脳皮質におけるオリゴデンドロサイトを観察した。欠失マウスではオリゴデンドロサイト前駆細胞の数に差はなかったが、オリゴデンドロサイトの数は増加していた。増加した原因を探索したところ、オリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖能に影響はみられなかったが、細胞死を起こすオリゴデンドロサイトの数は欠失マウスにて減少していた。これより、Sema4D欠失マウス大脳皮質において、オリゴデンドロサイトの細胞死が抑制されたため、オリゴデンドロサイトの数が増加することが明らかとなった。

これまでは神経細胞やアストロサイトといった周辺細胞の分泌する成長因子等により、オリゴデンドロサイトの増殖、分化、生存が調節されると考えられてきた。本実験ではマウス由来のオリゴデンドロサイト培養を確立し、オリゴデンドロサイトに発現するSema4Dが可溶性Sema4Dとして存在することを明らかにした。この可溶性Sema4Dはオリゴデンドロサイトの細胞死を亢進したことから、内因性細胞死誘導因子であることを示唆した。よって、オリゴデンドロサイトの生存が周辺細胞からの生存シグナルにより調節されるだけでなく、我々はオリゴデンドロサイト自身もつ細胞死誘導シグナルにより生存を抑制することを明らかにしたことから、オリゴデンドロサイトの生存が複雑に制御されていることが示唆され、興味深い内容となった。

オリゴデンドロサイトの発達制御のメカニズムを明らかにすることは、基礎研究としての意義だけでなく、障害後の再生にも深く関係してくると思われる。中枢神経系の障害後に発現する、オリゴデンドロサイトの細胞膜表面蛋白が再生しようとする神経細胞の突起伸長を抑制することからも、中枢神経系の回復にはオリゴデンドロサイトの発達制御機構の解明が不可欠であると考えられる。今後、受容体の同定と細胞死を起こすシグナルカスケードを詳細に明らかにすることは、上記の障害後の再生においても意義のある実験として期待される。

以上のことより、本論文は博士（保健学）の学位授与に値するものと考えられる。

<結果>

Sema4D欠失により生後14日齢の大脳皮質においてOPCの数に差はなかったが、OLの数は増加しており、さらに髄鞘特異的な蛋白の発現量も欠失マウスで増加していた。また欠失マウス由来の培養オリゴデンドロサイトでも同様にOL数の増加を認め、外因性にSema4Dを添加するとこの増加は抑制された。

次にSema4Dがどのように作用するかを検討するため、膜貫通型蛋白であるSema4Dがオリゴデンドロサイトにおいて可溶性Sema4Dとして産生されるか調べた。すると培養液中に可溶性Sema4Dが分泌されることが明らかとなり、この培養上清は外因性Sema4Dを添加した時と同様に、欠失により認められるOLの増加を抑制する作用があった。

増加した原因を探索するため、Sema4D欠失が前駆細胞の増殖を亢進したのか、あるいはアポトーシスに影響したのか検討した。前駆細胞の増殖能は野生型マウスと欠失型マウスで有意な差は認められず、培養細胞を用いて外因性にSema4Dを加えても影響はなかった。続いて細胞死について調べたところ、アポトーシスを起こすOLの数は欠失マウスで顕著に減少していた。また外因性にSema4Dを添加することによりOLの細胞死が亢進した。

<結論>

オリゴデンドロサイトに発現するSema4Dはオートクリンあるいはパラクリン様式により内因性細胞死誘導因子として作用し、オリゴデンドロサイトの発達を抑制制御することが示唆された。

<考察>

これまでは神経細胞やアストロサイトといった周辺細胞の分泌する成長因子等により、オリゴデンドロサイトの増殖、分化、生存が調節されると考えられてきた。本実験ではマウス由来のオリゴデンドロサイト培養において、オリゴデンドロサイトに発現するSema4Dが可溶性Sema4Dとして存在することを明らかにした。この可溶性Sema4Dはオリゴデンドロサイトの細胞死を亢進したことから、内因性細胞死誘導因子であることを示唆した。よって、オリゴデンドロサイトの生存が周辺細胞からの生存シグナルにより調節されるだけでなく、我々はオリゴデンドロサイト自身もつ細胞死誘導シグナルにより生存を抑制することを明らかにしたことから、オリゴデンドロサイトの生存がより複雑に制御されていることが示唆された。