The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Leptin sustains spontaneous remyelination in the adult central nervous system
Author(s)	的場, 謙
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61532
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	的場　謙
論文題名 Title	Leptin sustains spontaneous remyelination in the adult central nervous system （成体の中枢神経系においてレプチンは自発的な再髄鞘化に寄与する）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

多発性硬化症などの中枢神経系疾患に罹患すると様々な症状が現れるが、その原因の一つに髄鞘の崩壊（脱髄）が挙げられる。髄鞘は神経活動の伝達や神経細胞の恒常性維持に重要な働きをする構造物であり、症状の改善には髄鞘の修復が必要であると考えられている。中枢神経系で髄鞘を形成するのはオリゴデンドロサイトであるが、脱髄が生じるとオリゴデンドロサイトの前駆細胞（Oligodendrocyte precursor cell, OPC）が増殖・移動しオリゴデンドロサイトに分化することで髄鞘の修復がなされる。髄鞘修復を担う因子についてこれまで、中枢神経系に備わる細胞の産生する分子について研究されてきた。一方、病態下などにおいて末梢臓器に由来する因子が中枢神経系へ移行することがあるが、末梢臓器由来因子のOPCに対する作用については十分に解明されていなかった。本研究では、末梢臓器由来因子としてレプチンに着目した。レプチンは脂肪細胞由来の分子で、その欠損により発生期の髄鞘形成が阻害されることが知られており、髄鞘形成を促す因子であると考えられてきたが髄鞘修復における役割は不明であった。本研究では、マウス脱髄モデルを用いて髄鞘修復におけるレプチンの関与を検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

はじめにレプチンがOPCの増殖を促すか検討した。生後１日齢のマウス脳・脊髄からそれぞれOPCを採取し、免疫染色法によりOPCにレプチン受容体タイプbが発現することを確認した。続いて培養OPCにリコンビナントレプチンを処置し、細胞増殖をBrdUの細胞への取り込み量を測定することで評価した。その結果、脳・脊髄由来の培養OPCはレプチンにより増殖が促されることがわかった。またレプチンによる細胞内シグナルの変化について検討した。レプチン受容体からのシグナル伝達の一つにextracellular regulated kinase（ERK）のリン酸化が挙げられる。OPCにリコンビナントレプチンを処置することでERKのリン酸化が亢進することをウエスタンブロット法により確認した。また、ERKリン酸化の阻害剤U0126を処置することで、レプチンによるOPC増殖が阻害された。これらのことから、レプチンによるOPCの増殖効果はERKのリン酸化が関与することがわかった。

次に生体での髄鞘修復におけるレプチンの関与を検討した。リソフォスファチジルコリン(LPC)を脊髄に注入すると脱髄が誘導される。このLPCによる脱髄モデルマウスの脊髄においてレプチンタンパク量とレプチンmRNA量をEそれぞれ評価したところ、mRNA量はコントロール群との間に有意差がなかったがタンパク量はコントロール群と比較して高い状態であった。このことから、脱髄後脊髄へレプチンが流入している可能性が示唆された。流入したレプチンがOPCのレプチン受容体に作用し髄鞘修復に寄与するか検証するため、OPC特異的にレプチン受容体を欠失するコンディショナルノックアウトマウスを使用した。このマウスにLPCを注入後、免疫染色法により増殖したOPC数と髄鞘構成タンパクmyelin basic protein(MBP)陰性の領域を評価した。その結果、レプチン受容体コンディショナルノックアウトマウス群ではコントロール群に比べ増殖OPC数が低く、MBP陰性領域が広い状態であった。このことからOPCのレプチン受容体は脱髄後のOPCの増殖に必要であり、また髄鞘修復に寄与することがわかった。

最後にレプチンを投与することによってOPCの増殖が促されるか検討した。野生型マウスにLPCを注入後、リコンビナントレプチンを患部へ持続的に投与した。同様に免疫染色法により増殖したOPC数を評価したところ、コントロール群と比較しリコンビナントレプチン処置群では増殖したOPCの数が多いことがわかった。この結果から、レプチンにはOPC増殖を促すような治療的な可能性を秘めていることも推察された。

〔総　括(Conclusion)〕

レプチンにはOPCを増殖させる働きがあり、髄鞘修復に寄与することが示唆された。本研究を通して、末梢臓器由来のホルモンの中には、中枢神経系の髄鞘の修復を促進させる働きを持つものがあることが示された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　的場　謙

		（職）	氏　　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	山下 俊英
	副　査	大阪大学教授	岡村 康司
	副　査	大阪大学教授	金井 好克

論文審査の結果の要旨

本研究は中枢神経系髄鞘脱落モデルマウス病変部において、主に脂肪細胞で産生されると考えられているレプチンタンパクの発現が高まっていること、またレプチンがマウスオリゴデンドロサイト前駆細胞（OPC）の増殖を促すことを示した。さらにOPC特異的にレプチン受容体の発現を欠損させた遺伝子改変マウスを用いた実験により、OPCに発現するレプチン受容体を介して髄鞘脱落後のOPCの増殖が促され、それに引き続く髄鞘の修復に寄与していることを示した。

これまでレプチン欠損マウスでは発生期の髄鞘の形成が妨げられることが報告されており、レプチンのOPCに対する作用が注目されていたが、本研究はレプチンがOPCの増殖を促していることを見出したものであり、かつ中枢神経系外部に由来する因子の中に中枢神経系の修復に寄与するものがあることを示唆するものである。

以上のことから本研究は学位の授与に値すると考えられる。