OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	Circulating transforming growth factor-β1 facilitates remyelination in the adult central nervous system
Author(s)	濱口, 真慈
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72615
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　　名　（濱口　真慈　　）	
論文題名	Circulating transforming growth factor-β1 facilitates remyelination in the adult central nervous system （血液由来TGF-βが中枢神経ミエリンの自然修復を促進する）

論文内容の要旨

「ミエリン」は神経軸索を覆って高速な神経伝達を可能にしている構造物であり、グリア細胞の一種である「オリゴデンドロサイト」によって形成されている。ミエリンが脱落した状態は「脱髄」とよばれ、神経伝達が損なわれるために様々な神経症状（手足のまひ、失明、認知障害など）を呈する。限定的ではあるが、ミエリンは修復され神経症状も回復する。ミエリンの修復には、病巣周囲のオリゴデンドロサイトの増殖や分化が必要である。特に、「分化」の過程によってミエリンタンパク質の発現が増加するため、ミエリン形成にとって重要だと考え、私は「分化」に着目することとした。オリゴデンドロサイトの増殖や分化に関与する分子は、周囲の細胞由来であることが報告されてきた。しかし私は、脱髄巣において血管傷害が認められること、血管障害によって血液に含まれる栄養因子やホルモンなどが脳や脊髄の内部に漏出することに着目し、それらの栄養因子やホルモンがオリゴデンドロサイトの分化に関与するのではないかと仮説を立てた。

まず初めに、血液成分中にオリゴデンドロサイトの分化を促進させる分子があるのかを検討した。生後１日齢のマウス脳組織からオリゴデンドロサイトを単離し、成体マウスの血液より採取した血清中で培養した。培養後に成熟オリゴデンドロサイトのマーカーとして知られる、ミエリンタンパク質の一つmyelin basic protein（MBP）抗体を用いて染色し定量した。その結果、血清添加によりオリゴデンドロサイトのMBP発現が促進された。即ち、血液成分中にオリゴデンドロサイトの分化を促進させる分子が存在することが示唆された。その分子を同定するために、薬理学的なスクリーニングを行い、血液中のTGF-β（Transforming growth factor -β）がTGF-β受容体を介してオリゴデンドロサイトの分化を制御しているという結果を得た。

生体内における実験では、脱髄後に起こる再ミエリン化にTGF-βシグナルが寄与しているのかを検討した。脱髄モデル作成のために、脱髄を引き起こすことが知られているLysophosphatidylcholine (LPC)をマウスの脊髄白質に注入した。LPCは注入部位を中心とする局所的な脱髄を引き起こすため、脱髄領域の定量的な評価が比較的容易である。さらに、LPC注入により血液脳関門も破綻するため、血中成分の漏れ込みの脱髄巣への効果を評価することが可能であり、本仮説の検証に適している。まず、本モデルを用いて再ミエリン化にTGF-βシグナルが寄与するか否かを検討するために、オリゴデンドロサイト特異的にTGF-β受容体を欠損させたマウスを作成し、LPCを注入した14日後に再ミエリン化を評価したところ、脱髄巣の修復が抑制されていた。次に、血液中のTGF-βを欠損させた場合の効果を見るため、LPCモデルにおいて、TGF-βの主な供給源である血小板を、抗血小板抗体を用いて除去したところ、やはり脱髄の修復は損なわれていた。これらの結果から、血中由来のTGF-βがオリゴデンドロサイトに作用し、ミエリン形成を促進していることが示唆された。

最後に、ヒトにおいても同様にTGF-βシグナルがオリゴデンドロサイトの挙動に関与している可能性を検証するため、ヒト由来オリゴデンドロサイト細胞株にTGF-βを添加したところ、ミエリン関連タンパクのmRNAが有意に増加していることが明らかとなった。さらに、多発性硬化症患者の剖検脳の免疫染色を行い、オリゴデンドロサイトにTGF-β受容体が発現していることが確認された。以上の結果から、マウスからヒトのミエリンの形成に至るまでTGF-βが共通のシグナルとして寄与していることが示唆された。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（濱口　真慈）		
	（職）	氏　名
論文審査担当者		
主 査	教授	山下 俊英
副 査	教授	山本 亘彦
副 査	教授	八木 健
副 査	教授	佐藤 真

論文審査の結果の要旨

ミエリンは、神経細胞の軸索を覆うことで神経細胞への栄養供給や高速な活動電位の伝播を可能にしており、外傷や炎症によりミエリンが脱落すると様々な神経症状を呈する。中枢神経系におけるミエリンの構成はオリゴデンドロサイトが担っている。ミエリン脱落による症状はしばしば自然に回復すること、ミエリンの脱落が見られる病巣では血管障害が見られ血液成分が漏出していることから、申請者は血液成分がミエリンの修復に関与すると仮説を立てた。

申請者はin vitroの実験から、成体マウスの血清にオリゴデンドロサイトにおけるミエリン関連タンパク質の発現を促進する因子が含まれることを見出し、その因子がTGF-βであることが同定された。in vivoの実験においてもミエリンの修復にTGF-βシグナルが寄与することが示され、ヒトのサンプルを用いた実験からもミエリン化に対するTGF-βシグナルの有用性が示唆された。申請者は、末梢の血液環境が中枢神経系のミエリン修復に関与するという新たなコンセプトを十分な実験データに基づき証明しており、高く評価される。従って、本申請者は学位授与に値するものと判断する。