OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Go-sha-jinki-Gan Alleviates Inflammation in Neurological Disorders via p38-TNF Signaling in the Central Nervous System
Author(s)	蒋, 詩桜
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/82071
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	Jiang Shiying（蒋 詩桜）
論文題名 Title	Go-sha-jinki-Gan Alleviates Inflammation in Neurological Disorders via p38-TNF Signaling in the Central Nervous System (牛車腎気丸（ゴシャジンキガン）はp38-TNFシグナル伝達を介して中枢神経での神経疾患の炎症を緩和する)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

牛車腎気丸（ゴシャジンキガン、GJG）は、日本の臨床現場で用いられてきた漢方薬であり、主に高齢者の頻尿、下肢のしびれ、腰痛、化学療法や糖尿病合併症による末梢神経障害に対して効果が認められている。我々は既に末梢神経系において、GJGがTNF-αの産生及びp38 MAPKシグナル伝達経路を抑制することにより、ミクログリアの活性化を抑制し、抗炎症作用を有することを報告している。本研究では、グリア細胞の活性化とp38-TNFシグナル伝達に対するGJGの効果とGJGが中枢神経系における抗炎症作用を検証した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

方法：2つの中枢神経疾患マウスモデル（実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）モデルおよびMPTP誘発性パーキンソン病モデル）に4%（w/w）GJG含有飼料を投与し、コントロール群、EAE群、EAE+GJG群；コントロール群、MPTP群、MPTP+GJG群に分けて比較した。

① EAEマウスモデルはペプチドMOG_{35-55}とフロイト不完全アジュバントに結核死菌を加えたものを等量混合しエマルジョンを作成し、エマルジョンしたペプチドをC57/BL6Jメスマウスに皮下注射した。さらに百日咳毒素を感作当日と2日後に腹腔内投与し、8日目からEAEの重症度や進行を評価するクリニカルスコア付けを何日毎に行った。本研究ではEAE誘発の2週前からGJGを先行投与し発症後も継続的に投与する発症前投与モデル（GJG投与期間：2週間+28日）、および発症後から投与を開始する発症後投与モデル（GJG投与期間：20日）を施行し、EAE誘発後の28日後に病理学的解析、生化学的解析を行った。

② MPTPマウスモデルはGJGを1ヶ月間先行投与した後、1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン（MPTP）15mg/kgをC57/BL6Jオスマウスに2時間おき、計4回腹腔内投与し、MPTP投与後もGJGを継続的に投与した。MPTP投与後の当日、1、3、5、7日に行動解析を行い、7日後に生化学的解析等を行った（GJG投与期間：1ヶ月+7日）。

成績：GJGはEAEマウスの脊髄およびMPTP投与マウスの黒質におけるミクログリアの集簇とTNF-αの産生、p38のリン酸化を抑制し、EAEの臨床症状およびMPTP誘発性の炎症反応の重症度を緩和した。

① EAEマウスにおいて、GJGの発症前投与により、症状の重症度や進行が緩和され、脊髄において炎症細胞の浸潤や脱髄の緩和効果が認められた。さらにグリア細胞の活性化抑制、TNF-α産生の減少やp38リン酸化の抑制も同時に確認された。同様な効果は発症後投与でも得ることができた。

② MPTP急性投与マウスにおいてもGJG投与群でグリア細胞の活性化抑制、TNF-α産生やp38リン酸化への抑制効果が認められた。さらにGJGはTH陽性細胞数には影響を与えなかったが、MPTPによって障害されたマウスの運動機能を有意に改善した。

〔総　括(Conclusion)〕

本研究はGJGがp38-TNFシグナル伝達を介してTNF-αの産生を抑え、続くミクログリアの活性化抑制によって中枢神経系での抗炎症作用を発揮することを示した。GJGは2つの中枢神経疾患モデルで抗炎症作用を認めており、今後の炎症反応が関与する中枢神経疾患への応用が期待される。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　Jiang Shiying（蒋 詩桜）

論文審査担当者	（職）	氏　名	
主　査	大阪大学教授	望月秀樹	署名
副　査	大阪大学教授	片山泰一	署名
副　査	大阪大学教授	池田 学	署名

論文審査の結果の要旨

牛車腎気丸（ゴシャジンキガン、GJG）は、化学療法や糖尿病による神経障害性疼痛等の末梢神経障害に対して有効的な漢方薬である。既に末梢神経系において、GJGがTNF-αの産生及びp38 MAPKシグナル伝達経路を抑制することにより、ミクログリアの活性化を抑制することが示されている。本研究では、2つの中枢神経疾患マウスモデル（実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）モデルおよびMPTP誘発性パーキンソン病モデル）を用いて、GJGが中枢神経系における抗炎症作用を検証した。その結果、GJG投与はEAEマウスの脊髄およびMPTP投与マウスの黒質におけるミクログリアの集簇とTNF-αの産生を抑制することにより、EAEの臨床症状およびMPTP誘発性の炎症反応の重症度を緩和し、ミクログリアにおけるp38のリン酸化も抑制した。GJGはp38-TNFシグナル伝達を介してTNF-αの産生を抑え、続くミクログリアの活性化抑制によって中枢神経系での抗炎症作用を発揮することが示された。

以上、本論文はGJGが中枢神経系における抗炎症作用を有することと、将来的に炎症反応が関与する中枢神経疾患への応用の可能性があることを示している。本研究は新規性、独創性、学術性においても優れており、博士（医学）の学位授与に値するものと考える。