

氏名	えんどう ふみと 遠藤 史人
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成26年3月26日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学専攻
学位論文題目	アストロサイト由来のTGF- β 1はミクログリア、T細胞による神経保護作用を阻害し、ALSマウスの疾患進行を加速する
論文審査委員	主査 教授 出澤 真理 教授 青木 正志 教授 北本 哲之

論文内容要旨

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は運動ニューロンに選択的な細胞死が起こる原因不明の進行性の神経変性疾患である。ALSの5~10%を占める家族性ALSの約20%において、銅/亜鉛スーパーオキシドジスムターゼ(SOD1)遺伝子異常が発見され、変異SOD1遺伝子を過剰発現するげっ歯類モデルはグリア細胞応答も含めたALS病態を再現し、ALS研究の進展に寄与している。神経炎症に関与するグリア細胞や免疫細胞は、過剰な炎症性サイトカイン等の神経傷害性因子や神経栄養因子を産生し、ALS病態に積極的に関与することが示されている。トランスフォーミング増殖因子 β (TGF- β)は、免疫の恒常性維持に関与し、ミクログリアの活性やT細胞の増殖・分化に対する抑制効果や神経保護効果を有する多機能性サイトカインであり、ALS患者の末梢血や脳脊髄液でTGF- β 1が高値を示すことが報告されているが、ALS病態におけるTGF- β 1の役割は未解明であった。そこで、本研究ではALSモデルであるSOD1^{G93A}マウスを用いて病態におけるTGF- β 1の役割を検討した。SOD1^{G93A}マウスの疾患進行に伴い、TGF- β 1の発現は上昇し、また、進行期のTGF- β 1の産生細胞はアストロサイトであった。TGF- β 1の効果を*in vivo*で検証するために、SOD1^{G93A}マウスにおいてアストロサイト特異的にTGF- β 1を過剰発現させると、予想に反して疾患進行が加速し、ミクログリアの活性低下、脊髄に浸潤するT細胞数の減少とそのIFN- γ /IL-4バランスの異常を伴って、ミクログリアのインスリン様増殖因子I(IGF-I)やCD11cの発現が低下した。一方、SOD1^{G93A}マウス運動ニューロンのTGF- β シグナル伝達は発症前より障害され、外因性TGF- β 1により改善しなかった。さらに、SOD1^{G93A}マウスの内在性TGF- β 1発現量は生存期間と負に相関した。したがって、SOD1^{G93A}マウスの疾患進行において、アストロサイト由来のTGF- β 1は、ミクログリアとT細胞の機能連関による神経保護的な免疫応答を阻害することにより、運動ニューロンの生存に関わる脊髄内環境を悪化させ、疾患進行を加速する予後規定因子であることが判明した。本研究で示されたSOD1^{G93A}マウスにおける細胞群特異的なTGF- β シグナル伝達障害が、ALSの新たな診断や治療法の開発につながることを期待される。

審査結果の要旨

博士論文題目 アストロサイト由来の TGF- β 1 はミクログリア, T 細胞による神経保護作用を阻害し, ALS マウスの疾患進行を加速する

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 細胞組織学分野

氏名 遠藤 史人

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は運動ニューロンに選択的な細胞死が起こる原因不明の進行性の神経変性疾患である。ALS の 5~10% を占める家族性 ALS の約 20% において、銅/亜鉛スーパーオキシドジスムターゼ (SOD1) 遺伝子異常が発見され、変異 SOD1 遺伝子を過剰発現するげっ歯類モデルはグリア細胞応答も含めた ALS 病態を再現し、ALS 研究の進展に寄与している。神経炎症に関与するグリア細胞や免疫細胞は、過剰な炎症性サイトカイン等の神経傷害性因子や神経栄養因子を産生し、ALS 病態に積極的に関与することが示されている。トランスフォーミング増殖因子 β (TGF- β) は、免疫の恒常性維持に関与し、ミクログリアの活性や T 細胞の増殖・分化に対する抑制効果や神経保護効果を有する多機能性サイトカインであり、ALS 患者の末梢血や脳脊髄液で TGF- β 1 が高値を示すことが報告されているが、ALS 病態における TGF- β 1 の役割は未解明であった。そこで、当該博士論文研究として ALS モデルである SOD1^{G93A} マウスを用いて病態における TGF- β 1 の役割を検討した。SOD1^{G93A} マウスの疾患進行に伴い、TGF- β 1 の発現は上昇し、また、進行期の TGF- β 1 の産生細胞はアストロサイトであった。TGF- β 1 の効果を *in vivo* で検証するために、SOD1^{G93A} マウスにおいてアストロサイト特異的に TGF- β 1 を過剰発現させると、予想に反して疾患進行が加速し、ミクログリアの活性低下、脊髄に浸潤する T 細胞数の減少とその IFN- γ /IL-4 バランスの異常を伴って、ミクログリアのインスリン様増殖因子 I (IGF-I) や CD11c の発現が低下した。一方、SOD1^{G93A} マウス運動ニューロンの TGF- β シグナル伝達は発症前より障害され、外因性 TGF- β 1 により改善しなかった。さらに、SOD1^{G93A} マウスの内在性 TGF- β 1 発現量は生存期間と負に相関した。したがって、SOD1^{G93A} マウスの疾患進行において、アストロサイト由来の TGF- β 1 は、ミクログリアと T 細胞の機能連関による神経保護的な免疫応答を阻害することにより、運動ニューロンの生存に関わる脊髄内環境を悪化させ、疾患進行を加速する予後規定因子であることが判明した。本研究で示された SOD1^{G93A} マウスにおける細胞群特異的な TGF- β シグナル伝達障害が、ALS の新たな診断や治療法の開発につながることを期待される。さらに SOD1^{G93A} /TGF- β マウスの進行期において変異 SOD1 の発現量が対象の SOD1^{G93A} マウスに比べて変化している可能性が重要であり、今後の課題とした。

よって、本論文は博士 (医学) の学位論文として合格と認める。