

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Potential of Adult Endogenous Neural Stem/Progenitor Cells in the Spinal Cord to Contribute to Remyelination in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis
(脊髄における成体内因性神経幹/前駆細胞の実験的自己免疫性脳脊髄炎での再髄鞘化への寄与の可能性)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻

高次神経制御系

眼科学 (指導教授 五味 文)

氏 名 前田 裕宇樹

【背景】多発性硬化症は、成人の慢性脱髄性疾患の中で最も頻度の高い疾患である。多発性硬化症の経過中に脱髄症状の寛解を示す例があり、そのメカニズムとして軸索における再髄鞘化が示唆されているが、その詳細は不明である。【目的】本研究では、そのメカニズムの一端を明らかにする目的で、多発性硬化症の疾患モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (Experimental autoimmune encephalomyelitis: EAE) モデルマウスを用いて、EAE 病態下に誘導される神経幹/前駆細胞 (Neural stem/progenitor cells: NSPCs) の存在の有無とそのミエリン形成オリゴデンドロサイトへの分化能を *in vivo* と *in vitro* において検討する。【方法と結果】リン酸緩衝生理食塩水を投与したコントロール群とミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白を投与した EAE 群の両群にて、①病理組織学的所見 (HE 染色、Luxol fast blue 染色)、②免疫組織化学染色、③腰髄の培養における NSPCs の単離及びその神経分化能、等に関して検討した。その結果、病理組織学的にコントロール群では炎症細胞浸潤や脱髄所見の出現を認めなかったが、EAE 群では、投与 4 週間後より脊髄前索を中心に炎症細胞の浸潤を認め、同部位に脱髄所見を認めた。免疫組織化学染色を行ったところ、主に同部位に NSPCs のマーカーである nestin 陽性細胞の発現亢進を認めた。また、腰髄の培養ではコントロール群に比べ、EAE 群で有意に多くの NSPCs を得ることができた。EAE 群由来 NSPCs を分化させたところ、ニューロンやアストロサイトのみならず、オリゴデンドロサイトマーカーであるミエリン関連糖蛋白 (myelin associated glycoprotein : MAG) やミエリン塩基性蛋白 (myelin basic protein: MBP) を発現するミエリン形成オリゴデンドロサイトに分化することが分かった。さらに、nestin 陽性細胞の生体内動態を遺伝子改変マウスにて検討した結果、脱髄後の脊髄に誘導された NSPCs の一部がミエリン形成オリゴデンドロサイトに分化することが確認された。【考按】以上の所見より、EAE マウスの腰髄に脱髄が引き起こされ、その結果、NSPCs が誘導されることが示唆された。また、その細胞がオリゴデンドロサイトマーカー陽性細胞へ分化したことから、NSPCs による軸索の再髄鞘化が多発性硬化症の症状の寛解に関与していることが推測された。【結論】EAE の過程において、NSPCs は主として脱髄のみられる傷害部位の脊髄に誘導され、NSPCs は再髄鞘化に関与している可能性がある。