

Clearance of peripheral nerve misfolded mutant protein by infiltrated macrophages correlates with motor neuron disease progression

白石, 渉

<https://hdl.handle.net/2324/4795543>

出版情報 : 九州大学, 2022, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : (c) The Author(s) 2021. Open Access. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

氏名： 白石 渉

論文名： Clearance of peripheral nerve misfolded mutant protein by infiltrated macrophages correlates with motor neuron disease progression

(末梢神経流入マクロファージによる異常蛋白除去は運動ニューロン疾患の進行に
関与する)

区分： 甲

論文内容の要旨

C-ケモカイン受容体タイプ2 (CCR2) を発現するマクロファージは、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の中枢および末梢神経組織に浸潤している。このことに関し、CCR2陽性マクロファージがALSの病態に果たす役割を明らかにするため、ALSモデル動物である変異型Cu/Znスーパーオキシドジスムターゼ1 (mSOD1) G93Aトランスジェニック (Tg) マウスを用いて研究を行った。このモデルマウスにおけるCCR2の機能を明らかにするため、 $SOD1^{G93A}/CCR2^{RFP/WT}/CX3CR1^{GFP/WT}$ -Tgマウスを作製した。このマウスは、CCR2-RFPとCX3CR1-GFPをヘテロに発現しており、免疫細胞の観察が容易となる。さらに、CCR2ノックアウトの表現型を示す $SOD1^{G93A}/CCR2^{RFP/RFP}$ -Tgマウスを作成し、研究を行った。mSOD1-Tgマウスの検討では、mSOD1蛋白が脊髄よりも早く坐骨神経に蓄積していた。さらに、 $SOD1^{G93A}/CCR2^{RFP/WT}/CX3CR1^{GFP/WT}$ マウスの脊髄では、末梢性のマクロファージ浸潤は末期まで乏しかった。しかし、末梢神経ではより早期の、発症前からマクロファージ浸潤が始まっていることが確認された。末梢神経にはmSOD1を含有するCCR2陽性マクロファージが浸潤しており、このマクロファージの坐骨神経への浸潤は、腰髄よりも早期から生じていた。臨床経過を比較すると、CCR2ノックアウトmSOD1-Tgマウスでは発症が早まり、CCR2ノックアウトmSOD1-Tgマウスでは、CCR2を保持するmSOD1-Tgマウスに比べ、坐骨神経の軸索障害と、腰髄の神経細胞減少もより重度だった。また、CCR2ノックアウトmSOD1-Tgマウスは、CCR2を保持するmSOD1-Tgマウスと比較し、坐骨神経に沈着したmSOD1蛋白量も増していた。これらの知見は、CCR2陽性、CX3CR1陽性のマクロファージがmSOD1-ALSの神経保護機能を示すと考えられ、mSOD1-ALSでは、CCR2陽性およびCX3CR1陽性マクロファージが、末梢神経からのmSOD1蛋白のクリアランスを介し、神経保護機能を発揮することが示唆された。