

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.

(別紙様式2)

氏名	白石 渉
論文名	Clearance of peripheral nerve misfolded mutant protein by infiltrated macrophages correlates with motor neuron disease progression
論文調査委員	主査 九州大学 教授 中島 欽一 副査 九州大学 教授 大賀 正一 副査 九州大学 教授 吉本 幸司

論文審査の結果の要旨

CCR2を発現するマクロファージは、ALS患者の中脳および末梢神経組織に浸潤している。これに関し、CCR2発現マクロファージがALSの病態に果たす役割を明らかにするため、変異型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が行われた。このALSモデルマウスにおけるCCR2の機能を明らかにするため、SOD1G93A/CCR2RFP/WT/CX3CR1GFP/WT-tgマウスが作製された。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になる。さらに、CCR2欠損の表現型を示すSOD1G93A/CCR2RFP/RFP-tgマウスを作製し、研究が行われた。mSOD1-tgマウスを用いた検討では、mSODタンパク質が脊髄よりも早く坐骨神経に蓄積することがわかった。さらに、SOD1G93A/CCR2RFP/WT/CX3CR1GFP/WT-tgマウスの脊髄では、末梢性のマクロファージの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の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-RFP陽性マクロファージの浸潤が見られ、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。病態進行経過を比較した場合、CCR2欠損mSOD1-tgマウスでは発症が早まり、CCR2欠損mSOD1-tgマウスは、CCR2を発現するmSOD1-tgマウスに比べ、坐骨神経の軸索傷害と、腰髄の神経細胞減少もより重度であった。また、CCR2欠損mSOD1-tgマウスでは、CCR2を発現するmSOD1-tgマウスと比較し、坐骨神経に沈着したmSOD1タンパク質量も増大していた。これらの結果は、CCR2陽性、CX3CR1陽性のマクロファージが、mSOD1誘発性ALSにおいて神経保護作用を示すと考えられ、mSOD1誘発性ALSでは、CCR2発現及びCX3CR1発現マクロファージが、末梢神経からのmSOD1タンパク質のクリアランスを介し、神経保護作用を発揮すること示唆している。

以上の成果はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。