

ふりがな くまがい なおこ
氏名 熊谷 直子
学位 博士(理学)
学位記番号 新大院博(理)第288号
学位授与の日付 平成20年3月24日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名

「老化促進モデルマウスを用いた加齢性中枢神経変性における microglia と pro-inflammatory cytokine の関わりについての研究」

論文審査委員

主査 教授 細野 正道
副査 教授 渡辺 勇一
副査 教授 小谷 昌司
副査 准教授 前野 貢
副査 医博 細川 昌則(愛知県心身障害者コロニー研究所副所長)

博士論文の要旨

老化促進モデルマウス (Senescence-accelerated Mouse : SAM) は、京都大学胸部疾患研究所老化生物学分野 (現再生医科学研究所) において樹立された、一群の関連近交系マウスで、特徴的なヒトの老化病態を示す SAMP 系統群と SAMR 系統群により構成されている。特に前方部の大脳萎縮を加齢に伴って自然発症する SAMP10 マウスはヒトの脳の加齢性変化を研究するのによりモデルである。我が国のように社会の高齢化に伴い認知症患者の増加が現実のものとなりつつある現状において、神経変性疾患の基盤となる加齢性脳萎縮の機序を研究することは、神経変性の予防に繋がる。

これまでは、変性の原因が神経細胞自体に内在するという側面からの研究が進められ、神経細胞の形態学的解析を主とする報告が多くなされてきたが、神経細胞をとりまくグリア細胞 (microglia、アストロサイト等) の機能に着目した研究はほとんど行われてこなかった。一方で、他の SAMP 系統マウスでは、免疫機能において早期から老化徴候を示す事が報告されている。特に SAMP1 マウスを用いた研究では、加齢に伴い末梢血中の単球や顆粒球が増加し、脾臓のマクロファージ陽性細胞が増加することが明らかにされている。SAMP10 マウスでは全身の免疫機能に関する報告はないが、SAMP 系統群の 1 群であることから、申請者は SAMP10 マウスの脳においてもマクロファージ系細胞である microglia が増加していることと考えた。また、microglia によって産生される pro-inflammatory cytokine が神経細胞死を誘導することからも両者が加齢に伴う中枢神経変性に関与するのではないかと考え、本課題を扱っている。

本研究では、SAMP10 マウスの大脳萎縮部位における microglia の加齢変化を 1) ゴンベルツ曲線などと対比しながら解析し、2) ELISA 法を用いた pro-inflammatory cytokine (IL-1 β 、IFN- γ 、IL-6、TNF- α) 及び anti-inflammatory cytokine (TGF- β 1) の発現・産生について、正常老化を示し脳萎縮を呈さない SAMR1 マウスを対照系統として用いて比較検討している。また、3) RNA 単離、逆転写反応及び Real time RT-PCR 法を用いて上記 cytokine、及び microglia を活性化及び動員する機能をもつ chemokine (MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1) の mRNA 発現について検討し、詳細に考察している。

脳内 pro-inflammatory cytokine の発現様式から、IL-6 と TNF- α の mRNA 発現増加が萎縮部位でのみ認められることを明らかにしている。このことは、1) この2つの pro-inflammatory cytokine が脳萎縮という形質の発現に重要な役割をしていることを示し、2) microglia の活性化状態とあわせて、SAMP10 マウスの萎縮部位は、正常老化を示し脳萎縮を呈さない対照の SAMR1 マウスに比べて、より高い pro-inflammatory status にあると考えられ、神経炎症機構が SAMP10 マウスの加齢性神経変性の機序の1つであることが示唆された。さらに、SAMP10 マウスは、若齢時でさえ、顆粒球や組織マクロファージとなりうる単球数が SAMR1 マウスよりも多く、全身においても顆粒球・単球優位の炎症性基盤をもつことがフローサイトメトリーの結果から示唆されている。SAMP10 マウスの全身の炎症性基盤は、大脳萎縮部位において、microglia の細胞数が多く、加齢に伴って活性化する性質とも類似している。

審査結果の要旨

本研究は、加齢とともに学習・記憶障害、大脳前方部萎縮を示し、脳の加齢性変化を研究する実験モデルとして広く使用されている SAMP10 系統マウスを用いて、IL-1 β , TNF- α , などの pro-inflammatory cytokine の発現量が加齢に伴い増加する事が、神経細胞変性と脳萎縮に重要な役割を果たしている事を初めて示している。本研究は、老化に伴う脳萎縮ならびに神経変性の機構の解明に貢献し、ヒトの脳の老化に関する研究に寄与するところが多い。十分な基礎データを積み上げたうえでの細胞分子学的探究方針により、大変貴重な情報を提供している意義は大きい。当分野の発展に強く結びつく価値ある論文である。

よって、博士(理学)の論文として充分値するものと判定した。