

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

| | |
|--------|---|
| 著者 | 遠藤 史人 |
| 学位授与機関 | Tohoku University |
| 学位授与番号 | 11301甲第15605号 |
| URL | http://hdl.handle.net/10097/58425 |

学位論文要約

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 細胞に神経保護作用を阻害し ALS マウスの疾患進行を加速する

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

細胞生物学講座 細胞組織学分野

氏名 遠藤 史人

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)は運動ニューロンが選択的に細胞死を起こす原因不明の進行性の神経変性疾患である。ALSの5-10%をしめる家族性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)遺伝子変異が発見され、変異SOD1遺伝子を過剰発現するげっ歯類モデルは、グリア細胞応答を含めたALS病態を再現しALS研究の進展に寄与している。神経変性に伴うグリア細胞の活性化やT細胞の病巣への浸潤に起因する神経炎症は、動物モデルのみならずALS患者にも認められる病理学的特徴である。神経炎症に関与するこれらの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を産生する一方、神経栄養因子も産生し、ALS病態に積極的に関与することがこれまでの研究により示されている。トランスフォーミング増殖因子 β (TGF- β)は、抗炎症作用や神経保護作用も有する多機能性サイトカインであるが、ALS患者の脳脊髄液や末梢血でTGF- β 1は高値を示し、またTGF- β シグナル伝達がALS病態に関与することが報告されているが、その意義は未解明である。ALS病態におけるTGF- β 1の役割を解明することが本研究の目的である。

【方法】変異SOD1^{G93A}マウス(G93Aマウス)の病期毎にTGF- β 1の発現を解析し、疾患末期腰髄におけるTGF- β 1の発現を蛍光免疫染色にて評価した。G93Aマウスのアストロサイト特異的にTGF- β 1を過剰発現させ(G93A/TGF β 1マウス)、G93Aマウスと発症時期、生存期間を比較した。病期毎のG93Aマウス腰髄前角運動ニューロン核内リン酸化Smad2の発現と外因性TGF- β 1の効果を蛍光免疫染色にて評価した。末期腰髄におけるグリア細胞/免疫細胞関連分子の遺伝子発現を比較し、免疫組織学的に評価した。末期脊髄からリンパ球を単離し、細胞数やサイトカインの発現をフローサイトメトリーにて解析した。末梢血単核細胞(PBMC)-初代培養グリア細胞共培養系を構築し、T細胞のIFN- γ /IL-4比とミクログリアのインスリン様増殖因子I(IGF-I)発現の連関におけるアストロサイト由来TGF- β 1の作用をフローサイトメトリー解析を通じて評価した。G93AマウスにおけるTGF- β 1の発現と生存期間の相関を評価した。

【結果】G93Aマウスの疾患進行に伴い、TGF- β 1の遺伝子発現は上昇し、特に疾患末期のアストロサイトにおいて高発現した。TGF- β 1の効果を調べるために、G93Aマウスのアストロサイト特異的にTGF- β 1を過剰産生させると、疾患進行が加速し、ミクログリア活性低下、脊髄に浸潤するT細胞数の減少とそのIFN- γ /IL-4バランス異常を介して、ミクログリアのIGF-I、CD11c発現が低下した。一方、G93Aマウスにおいて、核内リン酸化Smad2陽性運動ニューロン数は疾患発症前より有意に減少し、疾患進行とともに著明に減少した。末期G93A/TGF β 1マウスにおいて、核内リン酸化Smad2陽性運動ニューロン数の減少は、外因性TGF- β 1により改善しなかった。さらに、末期G93Aマウス腰髄におけるTGF- β 1の発現は、生存期間と負に相関した。

【結論】ALSマウス疾患進行に伴いアストロサイトより産生されるTGF- β 1は、非細胞自律性の神経変性の病態において、ミクログリアの活性化および浸潤T細胞の適正なIFN- γ /IL-4バランスの連関によって実現される神経保護環境を抑制することにより疾患進行を加速する因子であることが示された。一方で、ALSマウス運動ニューロンにおいてTGF- β シグナル伝達障害は疾患発症前より存在し、疾患進行とともに増悪し、さらに外因性TGF- β 1より改善しなかった。したがって、ミクログリアやT細胞におけるTGF- β 1の抑制、運動ニューロンのTGF- β シグナル伝達の修復など、細胞群特異的にTGF- β シグナル伝達を標的とすることが今後のALSの新たな治療アプローチとなる可能性が示唆された。