

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	徳 永 秀 明
論文審査担当者 主 査 精神神経科学 三 村 将 内科学 鈴木 則 宏 解剖学 仲 嶋 一 範 整形外科 中 村 雅 也 学力確認担当者：河上 裕 審査委員長：鈴木 則宏 試問日：平成29年 1月17日				
(論文審査の要旨) 論文題名：An Extract of Chinpi, the Dried Peel of the Citrus Fruit Unshiu, Enhances Axonal Remyelination via Promoting the Proliferation of Oligodendrocyte Progenitor Cells (陳皮(温州ミカンの乾燥果皮)はオリゴデンドロサイト前駆細胞の増加と再ミエリン化を促進する) 本研究では、老齢マウスで脱髄回復効果を認めた漢方薬(人參養栄湯)の構成生薬である陳皮(温州ミカンの乾燥果皮)が老齢マウスで再ミエリン化を促進する作用機序について調べた。抗Myelin Basic Protein (MBP)抗体を用いた免疫組織化学的解析で陳皮を投与した老齢マウス脳では、非投与群に比べて明らかにMBPの染色性が強く、再ミエリン化の生化学的マーカーである21.5kDa MBPアイソフォームが回復していた。ミエリン化を示す指標とミエリン形態の電顕像観察からも再ミエリン化が明らかであった。さらに陳皮投与群では神経幹細胞の存在が確認されている脳室下帯でDdx54陽性Oligodendrocyte Progenitor Cells (OPC)の著明な増加が認められた。また、陳皮の有効成分(ヘスペリジン/ナリルチン)を添加した<i>in vitro</i>系で、BrdUの取り込みをNG2陽性細胞やOlig2陽性細胞、Ddx54陽性細胞種別で調べたところ、Ddx54陽性細胞でBrdUの取り込みが顕著に増加していた。以上の結果から、陳皮によって機能的Ddx54陽性OPCが再生され、再ミエリン化に関与していることが示唆された。 審査では、まず免疫組織化学染色が特異的であることをどのように示すかを問われた。目的とするタンパク質をコードする遺伝子のノックアウトマウスをコントロールとして用い、ノックアウトマウスの切片で染色されないことを確認する。また、野生型とノックアウトマウスでウェスタンブロットを行い、目的とするタンパク質の予想分子量と一致するバンドがノックアウトマウスで検出されないことを確認する。ノックアウトマウスが存在しない場合はノックダウンを用いるが、その場合はノックダウンの特異性を検証する必要があると回答された。 加齢と脱髄・ミエリン化の関係について問われた。加齢によるミエリンの減少と脱髄とは異なるものであり、マウスの再ミエリン化の減少は、OPCの減少やOPCの分化抑制によるものと考えられている。また、げっ歯類と霊長類で加齢における髄鞘動態の連関に種差が存在する可能性に留意しなければならないと回答された。 <i>in vivo</i>の結果でNG2陽性OPCと比較して、Ddx54陽性OPCの数がかなり少ないにも関わらず、再髄鞘化にDdx54陽性OPCが重要と結論付けた理由を問われた。NG2欠損マウスを用い、Cuprizone投与後の脱髄・ミエリン回復について調べたところ、NG2欠損マウスはコントロールマウスと比較して脱髄、再ミエリン化、有髄神経数、さらにオリゴデンドロサイト、ミクログリア、マクロファージにも全く変化が認められなかったという報告があり、それらの報告が、本研究で主張している老齢マウスにおいて生薬・陳皮投与によりDdx54陽性細胞が増加し、それらが機能的OPCとして働くことによって再ミエリン化が促進するという考えを強くサポートしていると回答された。 以上、本研究は今後さらに検討すべき課題を残しているものの、陳皮及び陳皮含有漢方薬が加齢によるミエリンの減少や、脱髄疾患の治療の選択肢になりうる可能性を示唆した点において、有意義な研究であると評価された。				