

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	徳 永 秀 明
主 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)				
(内 容 の 要 旨) 加齢による脱髄と再ミエリン化の減少は、オリゴデンドロサイト前駆細胞 (Oligodendrocyte Progenitor Cells: OPC) の減少やOPCの分化抑制によるものと考えられている。これまでオリゴデンドロサイト系譜細胞のみを検出するモノクローナル抗体 (4F2) を作成し、4F2の抗原がDEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box familyに属するRNAヘリカーゼ、DEAD box polypeptide 54 (Ddx54) であることを明らかにした。 Ddx54はミエリン塩基性タンパク質 (MBP) のmRNAおよびタンパクと結合する性質があり、HEK293細胞を用いてMBPとDdx54を強制発現させると、Ddx54が21.5kDa MBPアイソフォームの発現を増強させるばかりでなく、21.5kDa MBPアイソフォームの核内移行を促進することからDdx54はMBPと密接に関連しながら、ミエリン形成に決定的に重要な役割を果たしているのではないかと考えられた。 一方、生薬陳皮の有効成分 (ヘスペリジン/ナリルチン) は老齢マウスで脱髄回復効果があることから、本研究論文では、陳皮が老齢マウスで再ミエリン化を促進する作用機序の解明について調べた。 抗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、ミエリン化を示す指標 (G-ratio) と電顕を用いたミエリン形態観察からも再ミエリン化が促進し、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。 さらに興味深いことに老齢マウスの陳皮投与群で、神経幹細胞の存在が確認されている脳室 - 脳室下帯でDdx54陽性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In vitro系で、5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) の取り込みを、NG2陽性細胞やOlig2陽性細胞、Ddx54陽性細胞で調べたところ、Ddx54陽性細胞でBrdUの取り込みが顕著に増加していた。 本研究の結果から、機能的Ddx54陽性OPCが陳皮によって再生され、再ミエリン化に重要な役割を果たしていることが示唆された。 陳皮及び陳皮含有漢方薬は、加齢による脱髄疾患治療の選択肢になるかもしれない。				