

氏 名	みやもと たつ お 宮 本 達 雄
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3039 号
学位授与の日付	平 成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 分 子 医 学 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Tight junctions in Schwann cells of peripheral myelinated axons: a lesson from claudin-19 deficient mice (末梢有髄神経を取り巻くシュワン細胞のタイトジャンクション：クロードイン-19 欠失マウスから得られる知見に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 大 森 治 紀 教 授 金 子 武 嗣 教 授 高 橋 良 輔

論 文 内 容 の 要 旨

末梢神経のミエリン鞘を形成しているシュワン細胞には、タイトジャンクション様の構造が存在していることが、電子顕微鏡を用いた形態学的観察より報告されていた。しかし、その分子構築が明らかにされていなかったために、その生理的機能も不明であった。

本研究に於いて、上皮細胞の細胞間接着装置であるタイトジャンクションを形成する接着分子・クロードイン遺伝子ファミリーのうち、新規の遺伝子であるクロードイン-19 が、シュワン細胞のタイトジャンクション様の構造の構成分子であることが示された。さらに、クロードイン-19 欠失マウスを作製したところ、このクロードイン-19 欠失マウスは、末梢神経障害に起因すると考えられる行動学的な異常を示した。また、電気生理学的な解析から、クロードイン-19 の欠失によって、末梢神経系における有髄神経線維の活動電位の伝導に異常が生じることが示された。興味深いことに、クロードイン-19 欠失マウスのシュワン細胞の形態学的観察から、この欠失マウスにおいて、野生型マウスと同様の正常なミエリン鞘の形態像が観察されたが、詳細な観察の結果、少なくとも、アウターメザクソン、インナーメザクソンに発達するタイトジャンクション構造が完全に消失していることが示された。

これらの解析結果より、他の上皮細胞と同様に、シュワン細胞においても、クロードインを接着分子とするタイトジャンクションが発達することが示された。また、シュワン細胞におけるタイトジャンクションは、ミエリン鞘の形成などの細胞極性の形成に直接的には関与しておらず、むしろ、軸索周囲の液性環境をミエリン鞘の外側の液性環境から電気生理学的に隔離する機能をもつことが示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

末梢神経のミエリン鞘を形成しているシュワン細胞には、タイトジャンクション様の構造が存在していることが、電子顕微鏡を用いた形態学的観察より報告されていた。しかし、その分子構築が明らかにされていなかったために、その生理的機能も不明であった。

本研究に於いて、上皮・内皮細胞に発達する細胞間接着装置であるタイトジャンクションを形成する接着分子・クロードイン遺伝子ファミリーのうち、新規の遺伝子であるクロードイン-19 が、シュワン細胞のタイトジャンクション様の構造の構成分子であることが示された。さらに、クロードイン-19 欠失マウスを作製したところ、この欠失マウスは、末梢神経障害に起因すると考えられる行動学的な異常を示した。また、電気生理学的な解析から、クロードイン-19 の欠失によって、末梢神経系における有髄神経線維の活動電位の伝導に異常が生じることが示された。更に、クロードイン-19 欠失マウスのシュワン細胞の形態学的観察から、この欠失マウスのミエリン鞘そのものは、正常に形成されているものの、アウターメザクソン、インナーメザクソンに発達するタイトジャンクション様構造が完全に消失していることが示された。これらのことから、クロードイン-19 が欠失した末梢神経のミエリンは、その絶縁作用が低下することが示された。

以上の研究は、末梢神経ミエリン鞘に発達するタイトジャンクション様構造の生理的機能の解明に貢献し、末梢神経障害の病理の理解に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものとみとめる。

なお、本学位授与申請者は、平成18年12月12日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。