

氏 名	かわ 川 さき 崎 てる 照 あき 晃
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1825 号
学位授与の日付	平 成 15 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Oct6, a transcription factor controlling myelination, is a marker for active nerve regeneration in peripheral neuropathies. (髄鞘形成に関わる転写調節因子 Oct6 はニューロパチーにおける活動性神経再生の指標となり得る)
論文調査委員	(主 査) 教 授 井 出 千 束 教 授 笹 井 芳 樹 教 授 柴 崎 浩

論 文 内 容 の 要 旨

[目的] シュワン細胞の発育分化に関わる分子として、髄鞘形成を制御する転写調節因子 Krox20, Oct6, Sox10 が知られている。Oct6 (SCIP / Tst1) は髄鞘形成のタイミングに関与し、主に髄鞘形成前のシュワン細胞の核に発現する。Charcot-Marie-Tooth 病 type 1 (CMT1) は PMP22, P0, Krox20 などの遺伝子異常で生じ、それらの分子メカニズムは異なっているが臨床での表現型は類似している。これら各分子の相互作用を明らかにすることはニューロパチーの病態解明に重要である。本研究では、① PMP22 遺伝子異常を示す CMT1A で Oct6 の発現に変化があるか? ② ヒトの軸索変性、再生、脱髄の各過程でどのように Oct6 の発現が見られるか? を検討した。

[対象・方法] 17p11.2-12に重複を認めた CMT1A 5例, Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) 5例, 急性軸索変性5例, 慢性期軸索 loss 5例, 神経再生の活発な5例, 形態上異常のないコントロール3例を対象とし、生検腓腹神経をパラフィン包埋した標本を用い、Oct6, S100 に対する抗体を一次抗体として免疫組織化学的に検討した。また、CMT1A 5例, 神経再生の活発な3例とコントロール3例について、凍結切片をサンプルとして Western blot を行った。

[結果] コントロールでは、Oct6 はミエリン外周の有髄線維のシュワン細胞質にのみ存在していた。急性軸索変性早期には残存線維の細胞質に発現したのに対し、線維脱落の進んだ例では脱神経後の schwann cell clusters に強く発現し、核の30%に発現を認めた。神経再生の活発な例では、核の65—82%が陽性であった。有髄線維の比較的保たれた CMT1A では、細胞質と Onion bulb 内の核の一部が染色された。CIDP では、Onion bulb 内に陽性細胞を多数認めた。慢性期軸索 loss では、染色陰性であった。Western blot では、神経再生の活発な例でコントロールと比較して優位な Oct6 の発現を認めた。

[考察] 転写調節因子 Oct6 は、髄鞘形成の過程に必要とされ、ノックアウトマウスではこの変化の正確なタイミングが伝わらず、髄鞘形成が遅延するとされる。本研究では、Oct6 は蛋白レベルで正常のヒト末梢神経に認められ、シュワンの細胞質に存在していた。軸索変性急性期には脱神経の Schwann cell clusters と一部の核に強く発現し、活動期の再生神経では多くのシュワン細胞の核に発現していた。このことは、軸索変性の急性期には髄鞘の脱落によって Oct6 がシュワン細胞に up-regulate され、再生期には核内に移行し、髄鞘構成蛋白をコードする遺伝子の転写調節に関与している可能性を示唆し、髄鞘形成後に髄鞘外側の細胞質に持続的に存在しているものと思われた。一方、慢性的に軸索 loss が著しい例で発現が見られなかったのは、何らかの軸索からのシュワン細胞へのシグナルが欠如するためと考えた。以上より Oct6 は、成熟シュワン細胞の再分化や神経再生のマーカーとなり得ると考えた。また、CTDP の onion bulb では、シュワン細胞の分化・増殖の活動性を反映し多数の細胞に Oct6 の発現が見られたのに対し、CMT1A ではその発現はわずかで、シュワン細胞の増殖が見られるにもかかわらず、その分化、表現型が後天性ニューロパチーと異なっている可能性を示し、このことは PMP22 の遺伝子量の変化と関連する可能性がある。

論文審査の結果の要旨

本研究では、末梢神経の軸索変性、脱髄、再生の各過程における転写調節因子 Oct6 発現を明らかにすることを目的とした。Charcot-Marie-Tooth 病 type1A (CMT1A) を含む各種ニューロパチーの生検腓腹神経を用い、Oct6 および S100 の免疫組織染色と Western blot を行い、その発現を検討した。Oct6 は蛋白レベルで正常の末梢神経に認められ、シュワン細胞の細胞質に存在した。軸索変性早期には残存線維の細胞質に、線維脱落が進むと脱神経後の Schwann cell clusters と核の一部に発現し、慢性期には認めなかった。活動期再生神経では核の多数に発現し、蛋白レベルでも有意に増加していた。また慢性脱髄で類似の onion bulb を形成していても、後天性ニューロパチーでは CMT1A と比べてより多数の細胞に発現を認めた。軸索変性急性期には髄鞘の崩壊によりシュワン細胞に誘導され、再生期に核内へ移行し、髄鞘構成蛋白をコードする遺伝子の転写調節に関与した後、細胞質に移行する。長期に軸索からのシグナルが欠如したシュワン細胞は急性軸索変性期とは表現型が異なり再生能力が低下すると推察され、Oct6 は、成熟シュワン細胞の脱分化や神経再生のマーカーとなり得ると思われた。

以上の研究は末梢神経再生における転写調節因子の機能の一端を明らかにし、末梢神経障害の病態解明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認める。

なお、本学位授与申請者は、平成15年2月19日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。