

審査の結果の要旨

氏名 望月靖史

本研究は GFP 骨髄キメラマウスを用いて、脱神経筋の線維化病変に対する骨髄由来細胞 (bone marrow-derived cells; BM-DC) の関与を調べたものであり、主に以下の結果を得ている。

1. 除神経 14~28 日目を中心に脱神経筋の間質、とくに神経筋接合部 (NMJ) 領域に多数の GFP 陽性細胞が浸潤した。この GFP 陽性細胞は間質に増加した単核細胞のうちの半数近くを占めていた。
2. NMJ 領域に集積した GFP 陽性細胞は蛍光免疫組織化学の結果 1 型コラーゲンやテネイシン C といった線維化関連の細胞外マトリックス (ECM) と共局在傾向を示していた。
3. 同 GFP 陽性細胞はフローサイトメトリー (FACS) および蛍光免疫組織化学の結果、CD45/CD11b といった血球系とくに単球/マクロファージ系の表面抗原を発現していた。
4. BrdU 染色の結果、GFP 陽性細胞の細胞分裂能は乏しかった。
5. RT-PCR の結果、GFP 陽性細胞は 1 型コラーゲンやテネイシン C といった ECM を何ら発現せず、専ら TGF- β 1 を独占的に発現していた。このことは蛍光免疫組織化学によっても裏付けられた。一方、GFP 陰性の間質単核細胞は上記 ECM を主に発現していた。

これらの結果から、まず、多数の BM-DC (GFP 陽性細胞) が脱神経筋の線維化病変に関与することが明らかになった。さらに、筋組織および周辺由来の単核間質細胞 (GFP 陰性の単核間質細胞) には線維化の主たる「効果器」としての線維芽細胞などが含まれ、一方 BM-DC (GFP 陽性細胞) は TGF- β 1 を発現することでそれら線維芽細胞を含めた筋組織および周辺由来の間質細胞を制御する役割を持ちうることを示唆された。

本研究はひとり脱神経筋のみならず、筋萎縮性側索硬化症のような重篤な神経筋疾患による線維化病変の治療戦略においても重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。