

氏 名	浦部 博志
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士 甲第 685 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位授与年月日	平成 2 5 年 3 月 7 日
学位論文題目	Haematopoietic cells produce BDNF and regulate appetite upon migration to the hypothalamus (造血細胞は視床下部へと遊送して BDNF を産生し、食欲を調節する)
審査委員	主査 教授 藤山 佳秀 副査 教授 等 誠司 副査 教授 遠山 育夫

論文内容要旨

*整理番号	690	(ふりがな) 氏名	うらべ ひろし 浦部 博志
学位論文題目	Haematopoietic cells produce BDNF and regulate appetite upon migration to the hypothalamus (造血細胞は視床下部へと遊走して BDNF を産生し、食欲を調節する)		
<p>【目的】 神経成長因子の一つである Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) は大脳では広範囲に発現する。また、BDNF は視床下部において食欲やエネルギーのホメオスタシス調節重要な役割を果たしていることが報告されている。しかし、BDNF 産生細胞が何なのか、その調節機構や作用機序など、重要な点が未解明なまま残されている。我々は、血球細胞(骨髄由来細胞)が BDNF を発現している点に着目し、視床下部における食欲やエネルギーのホメオスタシス調節における骨髄細胞由来、さらにその細胞で作られる BDNF の役割について検討した。</p> <p>【方法】 ①骨髄由来細胞の視床下部への遊走や局在を明らかにするために、8 週齢の正常マウスに放射線照射を行い、骨髄幹細胞を死滅させた後、green fluorescence protein(GFP)トランスジェニックマウスから取り出した骨髄細胞を移植し、キメラマウスを作成した。骨髄移植 8 週間後、マウスを 16 時間の絶食群と非絶食群に分け、中枢神経内の GFP 陽性細胞(骨髄由来細胞)の発現と分布を観察した。②絶食群と非絶食群で発現差の認められた視床下部室房核(paraventricular nucleolus, PVN)内の GFP 陽性細胞の特徴について組織学的検討(免疫染色、電子顕微鏡)、laser capture microdissection(LCM)サンプルでの mRNA 発現の変化をマイクロアレイにて解析した。また同様にして PVN 全体でのマイクロアレイ解析を行った。③骨髄由来細胞に特異的な BDNF コンディショナルノックアウトマウスを作製し、1 年間、体重、食餌量、水分摂取量などを観察するとともに、耐糖能とエネルギー代謝についても検討を行った。④骨髄由来細胞特異的 BDNF コンディショナルノックアウトマウスに対し、正常骨髄を移植し、あるいは経頭蓋からの脳室内への骨髄細胞の投与による治療実験を施行し、食行動やエネルギー代謝の変化について検討した。</p> <p>【結果】 GFP 骨髄キメラマウスでは、絶食により骨髄より PVN へ遊走する GFP 陽性細胞が約 2 倍に増加した。この変化は他の視床下部神経核では認めず PVN に特異的に認められる現象であった。遊走している GFP 陽性細胞は Iba1、RCA-1、Mac-1(CD11b)が発現し、ミクログリアと考えられた。また、この細胞は BDNF を発現し、PVN の corticotropin releasing hormone(CRH)ニューロン、ならびにその他の摂食抑制に関与するニューロンと直接情報交換をしていることが免疫染色および電子顕微鏡による観察にて明らかとなった。また、PVN では絶食により Cxcl2 の発現が 30 倍以上増加しており、血管内からの脳内への幹細胞の遊走を誘導していると考えられた。正常マウスに比較して骨髄由来細胞における特異的な BDNF ノックアウトマウスは、体重、食餌量、水分摂取量とも増加し、耐糖能異常を示した。さらに、これらの異常は、正常骨髄細胞の骨髄移植、あるいは直接脳室内投与により正常状態へと改善した。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【考察】

マウス視床下部では骨髄由来のミクログリアが絶食により PVN へと遊走し、そこで BDNF を産生し、CRH ニューロンを代表とする摂食抑制に関わるニューロンと直接連絡を取っていることが明らかとなった。また、遺伝子改変によりこの細胞に特異的に BDNF 産生を阻害すると、マウスは肥満、過食、多飲などの症状を示した。さらに、この異常は、正常骨髄細胞を用いた治療により改善した。これらの結果より、骨髄由来細胞は絶食により視床下部の食欲抑制中枢である PVN に遊走し、そこで BDNF を発現し、絶食状態における摂食行動の調節を行っていることが示唆された。絶食状態では様々な刺激により厳重な食行動の調節が必要と考えられる。この研究は神経性食思不振症や過食症など摂食異常を示す様々な疾患の原因を解明し、新たな治療戦略を立てるための重要な糸口となることが期待される。

【結論】

骨髄細胞は視床下部へと遊走し BDNF を介して摂食調節に役割を持つと考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	690	氏名	浦部 博志
論文審査委員			
<p>本研究は、摂食調節における造血細胞（骨髄由来細胞）の役割を明らかにするために行われた。食餌摂取の有無による脳内の骨髄由来細胞の変化を観察した。次に骨髄細胞特異的 BDNF ノックアウトマウスを作製し、摂食および代謝状態がどのように変化するかを観察した。正常の骨髄細胞で治療することにより骨髄細胞特異的 BDNF ノックアウトマウスの異常が改善するかどうかを検討した。本研究により以下の点を明らかにした。</p> <p>1) マウス視床下部では骨髄由来ミクログリアが絶食により室傍核 PVN へと遊走し、そこで BDNF を産生し、CRH ニューロンを代表とする摂食抑制ニューロンと直接連絡を取っていることが示された。</p> <p>2) 遺伝子改変によりこの細胞特異的に BDNF 産生を阻害すると、マウスは肥満、過食、多飲と耐糖能異常を示した。</p> <p>3) これらの異常は、正常の骨髄細胞を用いた治療により改善した。</p> <p>本論文は、骨髄由来細胞が視床下部へと遊走して BDNF を産生し、食欲を調節するという新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した諮問を受け合格したので、博士（医学）の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 471 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 25 年 1 月 28 日)</p>			