

学 位 論 文 題 名

Early maturation of oligodendrocytes and
hyperthyroidism in hypomyelinated black tremor hamster

（ミエリン低形成黒色振戦ハムスターにおける
希突起膠細胞の早期成熟と甲状腺機能亢進）

学位論文内容の要旨

中枢神経系におけるミエリン形成は希突起膠細胞と神経軸索（軸索）間の複雑な相互作用によって調整されている。希突起膠細胞の増殖および分化に関与する細胞性および液性因子（例えば甲状腺ホルモン）の関与も不可欠である。希突起膠細胞は超微形態的特徴に基づいて、明調細胞、中間細胞および暗調細胞の3つのサブタイプに分類することが出来る。明調細胞は活発に分裂する未熟な細胞、中間細胞はミエリン形成を司る細胞、暗調細胞はミエリン形成を終えた老細胞である。黒色振戦ハムスターはAPG系ゴールデンハムスターから確立されたミュータントであり、原因遺伝子btの常染色体性劣性遺伝によって発生する。このミュータントの特質は中枢神経系におけるびまん性ミエリン形成不全である。脊髄の白質のすべての軸索周囲のミエリン層は菲薄で、直径1 μ m以下の軸索はミエリンを持っていない。しかし、グリア細胞の数は正常で、末梢神経系のミエリン形成は正常である。このミュータントはアトラクチン遺伝子の挿入変異を持っている。同様な遺伝子変異を持つzitterラットとmahoganyマウスも黒色被毛と中枢神経系における、生化学的異常を伴わない、びまん性ミエリン形成不全および空胞形成を示す。

第1部では、若齢（3~14週齢）ミュータントと正常ハムスターの脳梁を超微形態的に検索し、ミエリンの厚さを軸索の直径で割ったmyelination index、ミエリンを持たない軸索（naked axon）の比率、および希突起膠細胞の3つのサブタイプの比率をそれぞれ測定した。分裂能を持つ明調および中間細胞と有糸分裂後の暗調細胞の数的比率は希突起膠細胞のミエリン形成能を反映すると考えられている。ミュータントのミエリンは著しく低形成であり、Myelination indexは0.02~0.05（同一週齢の正常対照は0.11~0.20）であった。また、軸索の54~82%（正常対照は19~37%）はミエリンを持っていなかった。希突起膠細胞のサブタイプの比率は3週齢では正常対照とミュータントの間に差がなかったが、7週齢以降は暗調細胞の比率が正常対照の43%に対し、ミュータントでは59%に増加した。これらの結果は、3週齢以前のミュータントの希突起膠細胞はミエリン形成能が低く、7週齢以降は正常対照に較べて早期に成熟して暗調細胞の比率が増加することを示唆していた。

第2部では、若齢動物で見られたミエリンと希突起膠細胞の異常が老齢動物ではどう変化するかを調べるために、1.5歳以上のミュータントおよび正常動物について第1部と同様の超微形態的検索を行った。その結果、myelination indexは正常対照が0.22であったのに対し、老

齢ミュータントは0.09、naked axonの比率は正常対照が10%であったのに対し、ミュータントでは48%であった。また、暗調細胞の比率は正常対照が30%であったのに対し、ミュータントでは65%であった。従って、老齢ミュータントではミエリン低形成と暗調細胞比率の高値は維持されており、ミュータントのミエリン低形成は終生継続すること、それはミエリン形成能を有する希突起膠細胞の数的不足に起因する可能性が示された。

さらに、若齢（6週齢）と老齢動物（1.5歳以上）のミュータントと正常対照の血中甲状腺ホルモン（T 3 , T 4）を測定した。若齢ミュータントでは、T 3が正常対照の2倍以上、T 4は3倍以上高かった。老齢ミュータントでは、T 3は正常対照と差がなかったが、T 4は正常対照より有意に高かった。従って、ミュータントでは持続的な甲状腺ホルモン過剰が希突起膠細胞の早期成熟とミエリン低形成の原因の一つと考えられた。

本研究によって明らかにされた黒色振戦ハムスターの中樞神経における希突起膠細胞の早期成熟と甲状腺ホルモン過剰は同様な遺伝子変異を持つzitterラットとmahoganyマウスにおいてもこれまでに報告がない。アトラクチン遺伝子の異常が甲状腺ホルモン過剰ならびに希突起膠細胞の早期成熟とどの様に関連しているのかについては、今後の研究が必要である。

学位論文審査の要旨

主査	教授	梅村孝司
副査	教授	昆泰寛
副査	教授	安居院高志
副査	グループ ディレクター	板倉智敏（理化学研究所）

学位論文題名

Early maturation of oligodendrocytes and hyperthyroidism in hypomyelinated black tremor hamster

（ミエリン低形成黒色振戦ハムスターにおける
希突起膠細胞の早期成熟と甲状腺機能亢進）

黒色振戦ハムスターはAPG系ゴールデンハムスターから確立されたミュータントであり、Attractin遺伝子の異常によって発生する。このミュータントは中枢神経系におけるミエリン低形成に起因する振戦症状を示す。本研究では、ミエリン低形成の発生機序を検討した。

若齢ミュータントと正常対照ハムスターの脳梁におけるミエリン低形成の程度と希突起膠細胞の3つのサブタイプ（明調、中間および暗調細胞）の数的比率を測定した。ミュータントのミエリンは著しく低形成であり、希突起膠細胞サブタイプの比率は3週齢では両群間に差がなかったが、7週齢以降は暗調細胞の比率がミュータントで高かった。これらの結果は、ミュータントの希突起膠細胞はミエリン形成能が低く、かつ正常対照に較べて早期に成熟することを示唆していた。

つぎに、1.5歳以上のミュータントおよび正常ハムスターの中枢神経系におけるミエリンと希突起膠細胞の異常を調べたところ、老齢ミュータントにおいてもミエリン低形成と暗調細胞比率の高値は維持されていた。さらに、6週齢と1.5歳以上のミュータントならびに正常対照ハムスターの血中甲状腺ホルモン（ T_3 , T_4 ）濃度を測定したところ、若齢ミュータントの T_3 値は正常対照の2倍以上、 T_4 値は3倍以上であった。老齢ミュータントでは、 T_4 値のみが正常対照より有意に高かった。従って、ミュータントでは持続的な甲状腺ホルモン過剰が希突起膠細胞の早期成熟とミエリン低形成の一因と考えられた。

黒色振戦ハムスターの中枢神経系における希突起膠細胞の早期成熟と甲状腺ホルモン過剰はこれまでに報告がなく、本研究は中枢神経系におけるミエリン形成機序の解明に向けて新たな知見を提供するものであると判断された。よって審査員一同

は、金 炯旭氏が博士（獣医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。