

The Effects of Astrocyte and Oligodendrocyte Lineage Cell Interaction on White Matter Injury under Chronic Cerebral Hypoperfusion

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2019-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 眞上, 俊亮 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002262

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2040 号

The Effect of Astrocyte and Oligodendrocyte Lineage Cell Interaction Against White Matry Under Cerebral Hypoperfusion

慢性虚血による白質障害に対するアストロサイトとオリゴデンドロ系細胞の相互作用について

眞上 俊亮 (まがみ しゅんすけ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

Oligodendrocyte(OLG)はOligodendrocyte Precursor Cell(OPC)より分化し髄鞘化を促すが、慢性脳虚血下では分化が停滞し白質病変が出現する。我々は、慢性脳虚血下の白質障害のメカニズムについて、Astrocyte に発現する栄養因子である Brain Derived Neurotrophic Factor(BDNF)に着目して検討を行った。

10-12 週齢 C57BL/6 マウスを用い、マイクロコイルを用いて両側頸動脈を狭窄させた慢性脳虚血モデルを作成した。頸動脈狭窄後 7、14、28 日目に白質の各細胞と栄養因子について免疫組織化学法、ウェスタンブロット法を用い評価した。また、1-2 日齢ラット大脳皮質初代培養より OPC を分離し、これが OLG へ分化する過程に COC12 による慢性低酸素負荷がどのような影響を及ぼすか検討した。さらに in vitro モデルにおいて、medium transfer method を用いて OLG の成熟経過に栄養因子がどのように作用するのかを評価した。

頸動脈狭窄後 28 日の時点で、髄鞘染色により白質障害が進行していることを確認した。白質では新生される OPC と Astrocyte は BCAS モデルにおいては時間経過と共に徐々に増加するのに対し、OLG は頸動脈狭窄後 14 日まで微増、28 日目では減少した。一方 BDNF は動脈狭窄後白質障害の進行と共に漸減した。免疫組織化学法ではコントロール群では主に Astrocyte に BDNF が発現し、OPC、OLG には BDNF の受容体である TrkB が発現していた。しかし、慢性脳虚血では、反応性 Astrocyte は増加するものの BDNF の発現は減少した。更に全アストロサイト中 S100B 陽性の成熟型 Astrocyte は減少しており、BDNF の発現減少と一致する結果となった。これが白質障害の進行とともに BDNF が減少することの理由と考えられた。OPC/OLG 培養細胞を用いた in vitro モデルでは、低酸素負荷により OPC の OLG への分化は抑制されるが、BDNF を含有する astrocyte-conditioned medium を使用するとその分化誘導は改善した。また、BDNF の主要な signaling cascade の阻害剤である PI3K inhibitor を用いると、OLG への分化は更に抑制されることが明らかとなった。

慢性脳虚血下に生じる白質障害は OPC から OLG への成熟過程が障害されることにより生じ、その障害は成熟型 Astrocyte から発現する BDNF の減少によりもたらされる可能性がある。