

# 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	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002262">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002262</a>

(所定様式⑤)

## 論文内容の要約

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	眞上 俊亮
論文題目	The Effect of Astrocyte and Oligodendrocyte Lineage Cell Interaction Against White Matter Injury Under Chronic 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)		

(論文内容の要約) (1000字~1500字)

### 【目的】

Oligodendrocyte(OLG)は Oligodendrocyte Precursor Cell(OPC)より分化し神経細胞の髄鞘化を促すが、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 から発現する栄養因子である Brain Derived Neurotrophic Factor(BDNF)の作用と共に検討した。

### 【方法】

10-12 週齢 C57BL/6 マウスを用い、マイクロコイルを用いた慢性脳虚血モデル(BCAS)を作成した。術後 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で評価した。また、1-2 日齢ラット脳皮質初代培養で OPC を分離し、OLG への分化の過程で CoCl<sub>2</sub>による慢性低酸素負荷を施行した。栄養因子、medium transfer method を使用した OLG の成熟経過を評価した。

### 【結果】

手術後 28 日に髄鞘染色とウェスタンブロット法で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 model で徐々に増加し、OLG は術後 14 日まで微増、28 日目で減少した。BDNF は術後白質障害の進行と共に漸減していた。免疫組織化学法では Astrocyte と BDNF は merge しており、OPC、OLG は BDNF の受容体である TrkB と merge していた。が、慢性脳虚血により反応性 Astrocyte は増加するが、BDNF は術後減少する。特に S100B 陽性の成熟期 Astrocyte は BDNF と同様に術後漸減しており、BDNF と merge した。OPC/OLG の細胞培養では低酸素負荷で OLG への分化は低下するが、BDNF を含む astrocyte-conditioned medium を使用するとその分化は改善した。また、BDNF の主要な signaling cascade の阻害剤である PI3K inhibitor を用いると分化は更に障害された。

### 【考察】

BDNF が OLG への分化に関与している報告は散見される。本研究では、慢性脳虚血により白質障害が進行すると共に BDNF が漸減すること、その BDNF が特に成熟期 Astrocyte から発現している可能性について慢性脳虚血モデルを用いて示した。また、細胞培養で低酸素負荷により障害された OLG への分化は BDNF を発現する Astrocyte-conditioned medium で改善することを確認した。その分化を促進させる機序として、BDNF の主要な signaling cascade の一つである PI3K/Akt/CREB cascade が関与している可能性が考えられた。In vivo, vitro の検証により、慢性脳虚血下に生じる白質障害は OPC から OLG への成熟が障害されることにより生じ、その障害は成熟期 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ことを示した。