

論文内容の要旨

氏名	河邊 良枝
Characterization of Glial Populations in the Aging and Remyelinating Mouse Corpus Callosum.	
(和訳) マウス脳梁グリア細胞の加齢や再ミエリン化に対する反応の解析	

論文内容の要旨

マウスのミエリンは生後 1~2 週より形成される。出生時の脳梁において、多くの細胞は他と接することなく不規則に散在しているが、ミエリン化が生じるこの時期に一致して複数のグリア細胞が、軸索繊維方向に直線的に隣り合うようになる。

一方、ミエリン化には Myelinating オリゴデンドロサイト(OLs)のみならず、OPCs(Oligodendrocyte progenitor cells)や Premyelinating OLs といった分化成熟期のオリゴデンドロサイトやマイクログリア、そしてアストロサイトといった各グリア細胞との協調が重要であることが近年明らかになってきているが、ミエリン化の時期に一致して観察されるこの空間的配列変化も、グリア細胞同士がより interactしやすい環境を形成しており、ミエリン化に重要な役割があるのではないかと推察した。

そこで、マウスの脳梁において加齢や脱髄-再ミエリン化時に、直線的に密着して並ぶグリア細胞集団(LAs: Linear Arrays)と孤立するグリア細胞集団(ICs: Isolated Cells)の構成を Multiplex Staining 法で7つの抗体を多重染色し調べた。本手法は一般的な多重染色と比較してより多くの抗体で細胞の位置情報を失わずにその発現を調べられる点で優れている。

その結果、OLs には 10 の発現パターンが見られ、非常に Heterogenous な集団であることがわかった。LAs と ICs の構成割合を比較すると、興味深いことにマイクログリアは Young マウス(8 週齢)でも Aged マウス(32 週齢)でも LAs に有意に多くみられ、Premyelinating OLs は Young マウスの LAs でより多く見られた。このことから LAs と ICs では細胞分布に偏りがあり、LAs 配列が偶発的に形成されたものではないことが明らかになった。次に、Young マウスと Aged マウスを比較すると、Young マウスの LAs で Premyelinating OLs は有意に多く、逆に Mature OLs の割合が少なかったが、ICs を構成する細胞には Age による違いは認めず、LAs と ICs には脳梁内で異なる役割を果たしている可能性がある。

さらに Cuprizone を使用した脱髄モデルマウスで同様の解析を行った。脱髄によって LAs 構造は消失し、グリア細胞は生後初期のように再度不規則に散在したが、再ミエリン化の時期に一致して LAs 配列は再形成された。脱髄後、マイクログリアやアストロサイトなどの増加に伴い細胞密度が 5 倍程度にまで増加したが、炎症が落ち着いた再ミエリン化 24 週後(Aged マウスの週齢と同一)に観察したところ、マイクログリアは ICs と比較して LAs に有意に多いことが確認された。再ミエリン化後にも正常脳と同様に、このようなマイクログリアの LAs への偏在が見られることから、マイクログリアが LAs 配列の形成や維持に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。