

## 学 位 論 文 要 旨

### 研究題目

Microglia Negatively Regulate the Proliferation and Neuronal Differentiation of Neural Stem/Progenitor Cells Isolated from Poststroke Mouse Brains

(ミクログリアは脳梗塞マウスの脳から単離した神経幹/前駆細胞の増殖と神経分化を負に制御する)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 高次神経制御系

耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学 (指導教授 都築 建三)

氏名 平野 佳伸

マウス脳梗塞モデルを用いた先行研究にて虚血領域では成熟した神経細胞は死滅するものの、それらの細胞に分化可能な内在性神経幹細胞 [傷害/虚血誘発性神経幹細胞 (injury/ischemia-induced neural stem/progenitor cells; iNSPC)] が誘導されることが報告されている (Eur J Neurosci, 29, 1842-1852, 2009; Int J Mol Sci, 20; 12997, 2021)。このことは、傷害脳では iNSPC を介した組織修復や神経再生機構が働いていることを示唆している。しかしながら、実際の生体内では、脳梗塞後の虚血領域はミクログリア/マクロファージ (MG/MΦ) などの炎症細胞に占有され、虚血領域及びその周辺領域での組織修復や神経再生は不十分な形で終結する。

今回、我々は MG/MΦ が iNSPC に対して及ぼす影響を明らかにする目的で、脳梗塞モデルマウスの虚血領域より単離した iNSPC (Stem Cells Dev, 31, 756-765, 2022) を脳由来マクロファージ・ミクログリア (MG/MΦ) と共培養し、MG/MΦ の存在が iNSPC の増殖及び神経分化に与える影響を *in vitro* にて検討した。その結果、iNSPC の増殖は MG/MΦ の存在下で容量依存的に抑制された。しかしながら、その影響は、リポソーム含有クロドロネートを用い、MG/MΦ を枯渇させることによって軽減した。また、MG/MΦ の存在は iNSPC の神経分化も抑制したが、今回の実験で使用した MG/MΦ 以外の細胞 (アストロサイト、ペリサイト、血管内皮細胞) では、そのような所見を認めなかった。さらに、マイクロアレイを用いた遺伝子解析 (パスウェイ解析) の結果、MG/MΦ と共培養した iNSPC では細胞周期やアポトーシス関連遺伝子の発現パターンに変化が生じることが判明した。また、Gene Ontology (GO) 解析の結果、iNSPC の増殖や神経分化が負に制御されていることも明らかになった。

以上の結果より、MG/MΦ の存在は iNSPC の細胞増殖及び神経分化に対して負の制御を行うことによって、神経再生を妨げていることが示唆された。従って、MG/MΦ の制御は、脳梗塞病態下における iNSPC を介した神経再生を達成するうえで重要な治療戦略になり得ることが示唆された。