

Th1 cells downregulate connexin 43 gap junctions in astrocytes via microglial activation

渡邊, 充

<https://doi.org/10.15017/1806891>

出版情報：九州大学, 2016, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

氏 名：渡 邊 充

論 文 名：Th1 cells downregulate connexin 43 gap junctions in astrocytes via microglial activation

(1 型ヘルパーT 細胞はミクログリアの活性化を介し、アストロサイトのコネキシン 43 で構成されるギャップ結合を減少させる)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

私たちは以前、多発性硬化症患者の剖検脳の病理学的検討で、急性期脱髄巣におけるアストロサイトのコネキシン 43 (Cx43)の広汎な脱落を報告した。多発性硬化症では自己免疫性 T 細胞が病巣形成に重要であることから、中枢神経系に浸潤した T 細胞がアストロサイトの Cx43 の発現に影響を与え、それが多発性硬化症の病巣形成につながるとの仮説を立てた。新生児マウス脳から初代混合グリア細胞培養を樹立し、さらにミクログリアを抗 CD11b 抗体結合磁気ビーズで分離し、アストロサイト単独培養およびアストロサイト・ミクログリア混合培養を作製した。まず初代混合グリア細胞を、インターフェロン (IFN) γ 、インターロイキン(IL)-4、IL-17 で刺激したところ、IFN γ と高濃度の IL-17 刺激で Cx43 蛋白量が減少した。次に培養アストロサイトおよびアストロサイト・ミクログリア混合培養細胞を IFN γ で刺激したところ、アストロサイト・ミクログリア混合培養細胞においてのみ Cx43 の mRNA・蛋白量およびギャップ結合機能が低下した。培養ミクログリアを IFN γ で刺激した培養上清で培養アストロサイトを刺激しても、Cx43 蛋白量は減少した。この培養上清中に多く含まれていた IL-1 β も培養アストロサイトの Cx43 蛋白量を減少させた。最後に IFN γ を多く含有する 1 型ヘルパーT (Th1)細胞培養上清も混合グリア細胞の Cx43 蛋白量を減少させることを確認した。これらの結果から、Th1 細胞由来の IFN γ がミクログリアを活性化し、活性化ミクログリアが産生した IL-1 β がアストロサイトの Cx43 で構成されるギャップ結合を減少させることが示された。Th1 優位の炎症反応により、グリア間の細胞間情報伝達が破綻し、多発性硬化症の病巣形成・拡大につながることを示唆された。