

Synergistic induction of astrocytic differentiation by factors secreted from meninges in the mouse developing brain

河村, 陽一郎

<https://hdl.handle.net/2324/1931811>

出版情報：九州大学, 2017, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



氏 名：河村 陽一郎

論文名：**Synergistic induction of astrocytic differentiation by factors secreted from meninges
in the mouse developing brain**

(胎生期マウス脳における髄膜由来複数因子による相乗的アストロサイト分化誘導)

区 分：甲

論文内容の要旨

アストロサイトは脳内で最も多い細胞種で、単に支持細胞としてのみならず、シナプス伝達を含むニューロン機能の制御に関与する。アストロサイトは神経幹細胞・前駆細胞 (NS/PC) から胎生後期以降に産生される。これまで、多くのアストロサイト分化誘導因子が *in vitro* 培養系で同定されているが、実際の発生過程の脳において、どのような組織がいかなる因子を介してアストロサイト分化を誘導しているかは分かっていない。我々は、胎生期終脳で NS/PC が接触する可能性のある髄膜細胞、ニューロン、および NS/PC 自体を NS/PC と共培養することでこれらの細胞にアストロサイトへの分化促進作用があるか検証を行った。その結果、髄膜細胞との共培養でのみ NS/PC からアストロサイトへの分化を確認した。定量的 PCR による解析では、髄膜細胞において白血病抑制因子 (*Lif*)、骨形成因子 (*BMP*)4/7、RA 合成酵素の遺伝子発現が他の細胞種と比較して高く、アストロサイト分化が始まる時期と一致して発現が上昇することが分かった。髄膜での産生を模倣した LIF、BMP4、RA の混合刺激はそれぞれの単独刺激に比べて *Gfap* プロモーターを相乗的に活性化し、またそれぞれのシス調節配列に変異を加えることで活性を抑制できることを発見した。さらに LIF、BMP、RA の阻害剤を組み合わせることで、髄膜細胞との共培養によるアストロサイト分化を完全に抑制できた。以上の結果は、発達段階の脳において、髄膜が NS/PC のアストロサイト分化を促進する重要な役割を担うことを示唆している。