

Nox4 Promotes Neural Stem/Precursor Cell Proliferation and Neurogenesis in the Hippocampus and Restores Memory Function Following Trimethyltin-Induced Injury

吉川, 容司

<https://hdl.handle.net/2324/2236129>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏 名 : 吉川 容司

論 文 名 : Nox4 Promotes Neural Stem/Precursor Cell Proliferation and Neurogenesis in the Hippocampus and Restores Memory Function Following Trimethyltin-Induced Injury

(Nox4 はトリメチルスズによる神経傷害後の海馬神経幹・前駆細胞の増殖を促進し、記憶障害の回復に寄与する)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

活性酸素種 (Reactive oxygen species:ROS) は神経幹・前駆細胞の増殖を調整し、海馬に関連する記憶・学習に関与する。しかし、神経幹・前駆細胞の ROS の制御起点に関してはよくわかつていない。本研究で、我々は活性酸素種産生酵素である NADPH oxidase (Nox) family の Nox4 が初代培養神経幹・前駆細胞及びマウス成体脳に発現していることを見出した。Nox 阻害薬である VAS2870, GKT137831 または Nox4 欠損は bFGF 誘導性神経幹・前駆細胞の増殖を減弱させた一方、レンチウイルス誘導性 Nox4 過剰発現は神経幹・前駆細胞の H_2O_2 の產生、Akt のリン酸化、細胞増殖を促進した。また、Nox4 は神経幹・前駆細胞の神経細胞やアストロサイトへの分化に有意な影響を及ぼさなかった。Nox4 ノックアウトマウスにおいて海馬の組織学的及び機能的発生は正常であった。神経傷害性化合物トリメチルスズによる海馬の病理学的及び機能的障害は野生型マウスと Nox4 ノックアウトマウスで有意な違いを認めなかつたが、海馬歯状回顆粒細胞下層における傷害反応性神経幹・前駆細胞の増殖及び神経新生は Nox4 ノックアウトマウスで有意に減少していた。トリメチルスズ誘導性認知・空間作業記憶障害からの回復も Nox4 ノックアウトマウスで有意に低下していた。以上から、Nox4 は傷害後の海馬における神経幹・前駆細胞増殖及び神経新生に関与し、記憶障害の回復に寄与する可能性がある。

図1(下図:左). (D) nestin (緑)とEdU (赤)の免疫蛍光二重染色によるNox4過剰発現の神経幹・前駆細胞の増殖に対する効果. Nox4過剰発現は培養神経幹・前駆細胞の細胞増殖を増強する.

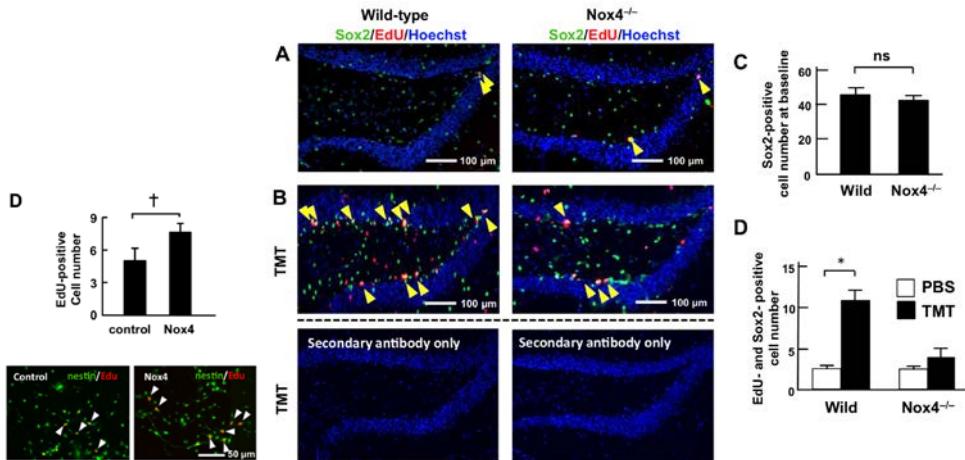


図2(上図:中央,右). 生理的状況下 (A) とトリメチルスズ投与後4日目 (B, 上段) における野生型マウスとNox4ノックアウトマウスの歯状回のEdU (赤) とSox2 (緑) の免疫蛍光二重染色. (EdUとSox2抗体を使用せず) 二次抗体のみを使用した免疫蛍光染色をネガティブコントロールとして示す. (B,下段). (C) 生理的条件下における野生型マウスとNox4ノックアウトマウスの歯状回のSox2陽性神経幹・前駆細胞の定量. 両群に差はなし. (D) PBSもしくはトリメチルスズ投与後4日目における野生型マウスとNox4ノックアウトマウスの顆粒細胞下層のSox2とEdUの二重陽性増殖神経幹・前駆細胞の定量. トリメチルスズ投与後の顆粒細胞下層の神経幹・前駆細胞の増殖は野生型マウスのみ有意に増加し, Nox4ノックアウトマウスで減弱する.

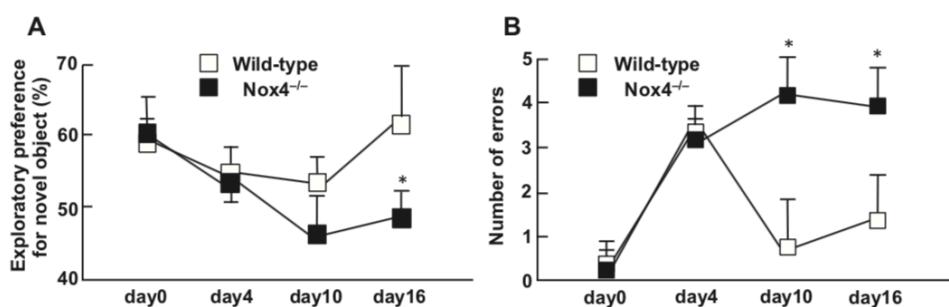


図3(上図). NORテスト (A) とRAWMテスト (B) をトリメチルスズ投与後0日目 (トリメチルスズ投与前), 4, 10, 16日目に野生型マウス(白い四角)とNox4ノックアウトマウス(黒い四角)に施行した. (A) NORテストでは探索嗜好性 (%) を両物体への総探索時間に対する新規物体の探索時間の割合として計算し (B) RAWMテストでは各テスト試行時の平均エラー数を示す. 両テストともにトリメチルスズ誘導性海馬関連学習・記憶障害からの機能回復はNox4ノックアウトマウスで減弱する.