

Pericyte-Mediated Tissue Repair through PDGFR β Promotes Peri-Infarct Astrogliosis, Oligodendrogenesis, and Functional Recovery after Acute Ischemic Stroke

芝原, 友也

<https://hdl.handle.net/2324/4110411>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Copyright © 2020 Shibahara et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license, which permits unrestricted use, distribution and reproduction in any medium provided that the original work is properly attributed.

氏 名：芝原 友也

論文名：**Pericyte-Mediated Tissue Repair through PDGFR β Promotes Peri-Infarct Astrogliosis, Oligodendrogenesis, and Functional Recovery after Acute Ischemic Stroke**

(PDGFR β を介したペリサイトによる組織修復は急性期脳梗塞後の梗塞周囲アストログリオーシス、オリゴデンドロサイト新生および機能回復を促進する)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

脳卒中後の機能回復は亜急性期に自発的に生じるが、線維性修復が機能回復にどのように影響するかは未だ議論がなされている。Platelet derived growth factor receptor beta (PDGFR β) を発現するペリサイトは、脳卒中後の梗塞領域内の線維性修復に中心的な役割を果たす。我々はペリサイト機能が減弱した *Pdgfrb*^{+/-} マウスを用いて、中大脳動脈永久閉塞後 (pMCAO) の梗塞周囲における神経再編成と機能回復について検証した。*Pdgfrb*^{+/-} マウスでは、脳軟膜動脈新生および梗塞内部の血管新生が抑制されることによって梗塞内部の脳血流回復が減弱し、時間依存的な梗塞サイズの縮小化つまり組織修復は有意に障害された。*Pdgfrb*^{+/-} マウスでは STAT3 リン酸化を伴う梗塞周囲アストログリオーシスも減弱していた。Pericyte-conditioned medium (PCM) は、特に platelet derived growth factor subunit B (PDGFB) homodimer (PDGF-BB) (PCM/PDGF-BB) で刺激したものにおいて、培養アストロサイトにおける STAT3 を活性化させ、細胞増殖を促進させた。梗塞周囲における oligodendrocyte precursor cells (OPCs) の増殖は、梗塞内の修復とは無関係に pMCAO 後速かに誘導されたが、OPC の分化および髄鞘化応答は *Pdgfrb*^{+/-} マウスで減弱していた。これと一致して、astrocyte-conditioned medium (ACM) は OPC の分化と髄鞘化応答を促進し、この応答は PCM/PDGF-BB を加えた ACM で著しく亢進していた。脳梗塞後機能回復は梗塞内の修復および梗塞周囲のオリゴデンドロサイト新生の程度と良く相関していた。以上より、PDGFR β を介したペリサイトによる梗塞内線維性修復は、急性期脳梗塞後の梗塞周囲アストログリオーシスおよびオリゴデンドロサイト新生を促進することで神経機能回復を促進する可能性がある。

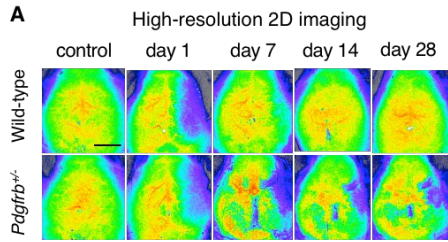


図 1. pMCAO 後の虚血領域の脳血流回復は *Pdgfrb*^{+/-} マウスで減弱する. 野生型と *Pdgfrb*^{+/-} マウスのコントロールおよび pMCAO 後 1, 7, 14, 28 日目の脳表面直下の脳血流をレーザースペックルフローメトリーで評価した画像.

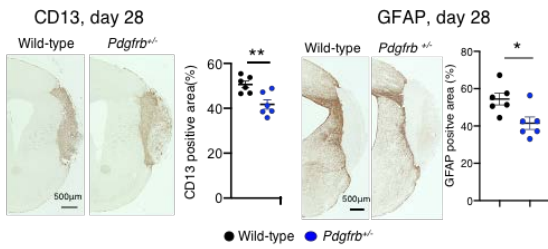


図 2. pMCAO 後の梗塞内部の線維生修復と, 梗塞周囲アストログリオシスは *Pdgfrb*^{+/-} マウスで減弱する. (左)梗塞内部の CD13 陽性 pericyte(=線維性修復), (右)梗塞周囲の GFAP 陽性アストログリオシス.

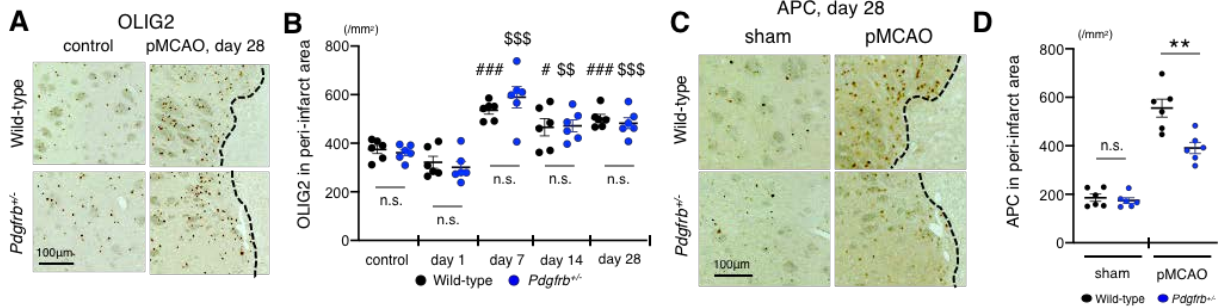


図 3. 梗塞周囲のオリゴデンドロサイト新生が *Pdgfrb*^{+/-} マウスで減弱する. **A**, 野生型と *Pdgfrb*^{+/-} マウスの偽手術および pMCAO 後 28 日目の梗塞周囲領域における OLIG2 の免疫組織染色. **B**, 野生型(黒)と *Pdgfrb*^{+/-} マウス(青)の pMCAO 後 1, 7, 14 および 28 日目の梗塞周囲領域における OLIG2 陽性細胞数の定量. **C**, 野生型と *Pdgfrb*^{+/-} マウスの偽手術および pMCAO 後 28 日目の梗塞周囲領域における APC の免疫組織染色. **D**, pMCAO 後 28 日目の梗塞周囲領域における APC 陽性細胞数の定量.

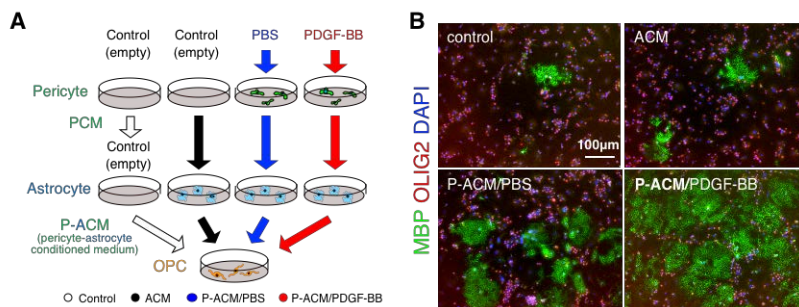


図 4. ペリサイト培地上清で刺激したアストロサイトは OPC の分化とミエリン化を促進する. **A**, 通常培養培地(コントロール)と, 細胞のいないペリサイト培地, PCM/PBS, PCM/PDGF-BB で刺激したアストロサイトの培地上清(CM)によるオリゴデンドロサイト前駆細胞(OPC)分化の実験スキーム. **B**, アストロサイト CM で 7 日間刺激した培養 OPCs の MBP(緑)と OLIG2(赤)による二重免疫蛍光染色.