

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.

(別紙様式2)

| | |
|--------|---|
| 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 |
| 論文調査委員 | 主査 九州大学 教授 神野 尚三 副査 九州大学 教授 岩城 徹 副査 九州大学 教授 須藤 信行 |

論文審査の結果の要旨

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。申請者ら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。脳梗塞後機能回復の程度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ことが示唆された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。