

Macrophages play a leading role in determining the direction of astrocytic migration in spinal cord injury via ADP-P2Y1R axis

小野, 玄太郎

<https://hdl.handle.net/2324/7182348>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 : © The Author(s) 2023



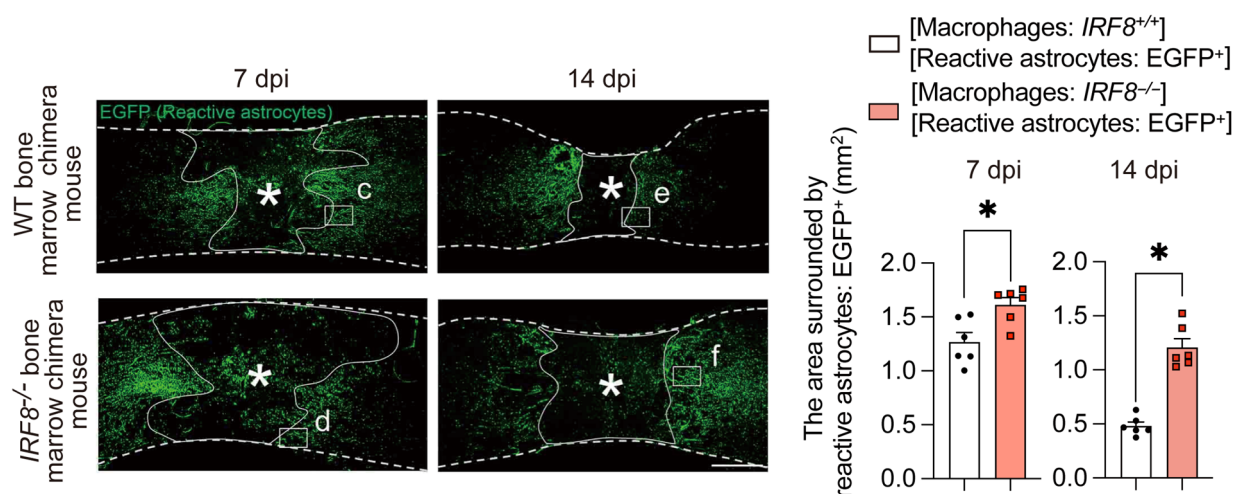
氏 名： 小野 玄太郎

論文名： Macrophages play a leading role in determining the direction of astrocytic migration in spinal cord injury via ADP-P2Y1R axis
(マクロファージは脊髄損傷後のアストロサイトの遊走の方向性を ADP-P2Y1 受容体を介して決定づける主導的な役割を担っている)

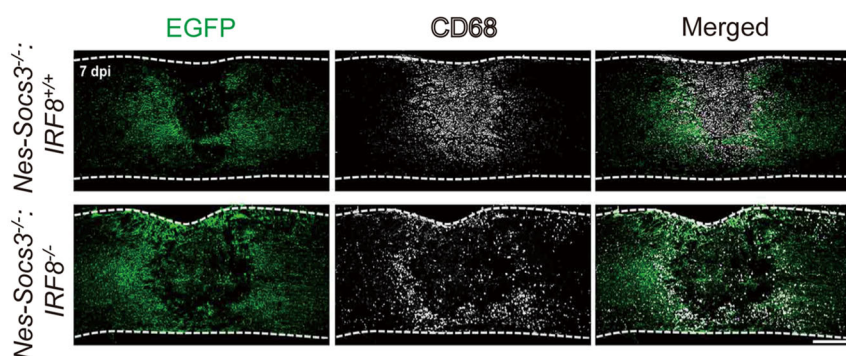
区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

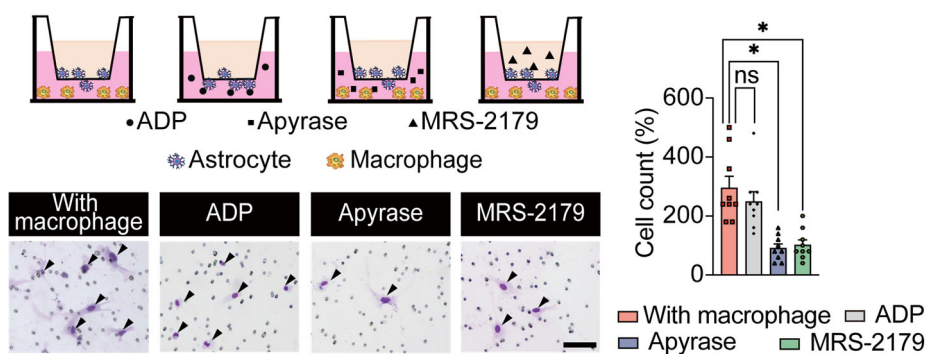
脊髄損傷後、マクロファージなどの炎症細胞が損傷部に浸潤する。そしてアストロサイトが損傷中心へ遊走することでマクロファージの周囲にグリア瘢痕を形成する。このようにして形成されたグリア瘢痕は軸索再生を阻害し、重大な後遺障害をもたらす。しかし、グリア瘢痕を形成するアストロサイトが傷害部位に遊走するメカニズムは明らかにされていない。我々は、今回損傷中心へと遊走するマクロファージが、反応性アストロサイトを引き寄せることを示した。



脊髄損傷後に生じるマクロファージの遊走を制御する interferon regulatory factor 8 (IRF8) を欠損させたキメラマウスでは、マクロファージが損傷中心へ遊走できず、損傷脊髄に広く散在し、その周囲に巨大なグリア瘢痕が形成されたことから、マクロファージがアストロサイトの遊走を誘導している可能性が示された。

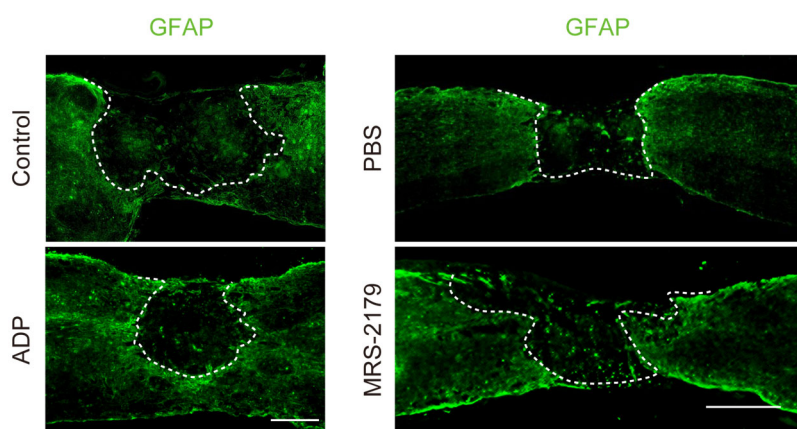


一方で、アストロサイトは脊髄損傷後マクロファージを損傷中心へ追い立て損傷部へ閉じ込める役割をもつことが知られている。しかしながら、アストロサイトとマクロファージは両者の分布を決定する上でどちらが主導的な役割を担っているかは明らかになっていなかった。そこでアストロサイトの遊走が促進されることが知られる



反応性アストロサイト特異的 Suppressor Of Cytokine Signaling 3 (SOCS3) ノックアウトマウスに IRF8 ノックアウトマウスの骨髄を移植したキメラマウスを作成した。このキメラマウスでもマクロファージは損傷中心へ遊走せず、広く散在したマクロファージの周囲にグリア瘢痕が形成された。

この結果より、脊髄損傷後の細胞遊走の方向を決定する上でマクロファージがより主導的な役割を果たしていることが明らかになった。



さらに、*in vitro*で trans-well assay により、ADP および ADP の分解酵素である Apyrase、P2Y1R1 の拮抗薬である MRS-2179 を用いて、マクロファージがアストロサイトを引き寄せる機序に関して調査を行った。これらの結果から、損傷後のアストロサイトとマクロファージの分布を決定する上で重要な、マクロファージがアストロサイトを引き寄せるという現象およびその機序が明らかになった。

次に、この ADP-P2Y1R 経路を介して、脊髄損傷後のアストロサイトの遊走を制御できるかを評価した。IRF8 ノックアウトマウスに ADP を持続脊髄注したところ、グリア瘢痕が縮小した。また野生型マウスに P2Y1R 拮抗薬である MRS-2179 を脊髄内投与したところ、グリア瘢痕が増大した。これらの結果から、実際に ADP-P2Y1R 経路が脊髄損傷後のアストロサイトの遊走へ影響し、グリア瘢痕形成に対して関与していることが明らかになった。

結論として、我々はマクロファージの遊走障害がアストロサイトの広範な分布につながることを証明した。アストロサイトは ADP-P2Y1R 経路を介してマクロファージに向かって遊走する。この知見は、アストロサイトとマクロファージとの相互作用について新たな知見を提供し、脊髄損傷の治療標的に関する新たな可能性を示唆するものである。