

Deletion of Nox4 enhances remyelination following cuprizone-induced demyelination by increasing phagocytic capacity of microglia and macrophages in mice

山中, 圭

<https://hdl.handle.net/2324/7182378>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 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： 山中 圭

論文名： Deletion of Nox4 enhances remyelination following cuprizone-induced demyelination by increasing phagocytic capacity of microglia and macrophages in mice

(Nox4欠失はミクログリアおよびマクロファージの貪食能を向上させクプリゾン誘発性脱髄モデルマウスにおける再髄鞘化を促進する)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

NOX4は細胞ストレス応答を調節する主要な活性酸素種産生酵素である。脳内で最も一般的な病理学的変化である脱髄と再髄鞘化に対する $Nox4$ 欠失の影響を検討した。マウスモデルとして、野生型および $Nox4$ ノックアウト($Nox4^{-/-}$)マウスにクプリゾン(CPZ)給餌を行う薬剤性脱髄-再髄鞘化モデルを使用した。CPZ給餌の4週間後、脳梁膨大部のCPZ誘導性脱髄の程度は $Nox4^{-/-}$ マウスで野生型よりもわずかに軽度だったが、CPZ中止後の再髄鞘化は $Nox4^{-/-}$ マウスで有意に促進され、脱髄病変へのIBA1陽性ミクログリア/マクロファージ集簇が顕著であった。この病理学的経過に一致して、再髄鞘化過程でのBeam walking testによる運動機能は $Nox4^{-/-}$ マウスで有意に改善していた。初代培養オリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖能には $Nox4$ 欠失は影響を与えなかった。 $Nox4$ mRNAの発現は培養マクロファージにおいてミクログリアよりも高度であったが、 $Nox4^{-/-}$ ミクログリアと $Nox4^{-/-}$ マクロファージの両細胞でMyelin debris貪食能が向上し、貪食後の栄養因子産生が増加することが示された。脳梁膨大部におけるIBA1陽性細胞集簇の亢進に一致して、栄養因子の産生も野生型マウスより $Nox4^{-/-}$ マウスで増加していた。 $Nox4$ 欠失は、マクロファージにおける貪食後ミトコンドリア膜電位の上昇を抑制し、マクロファージの貪食能を向上させた。培養オリゴデンドロサイト前駆細胞をMyelin debris貪食後の $Nox4^{-/-}$ マクロファージ培養上清で処理すると、細胞増殖と髄鞘関連タンパク質の発現が増強した。このような差はアストロサイト培養上清では生じなかった。以上から、 $Nox4$ 欠失はミクログリア/マクロファージによるMyelin debris貪食とオリゴデンドロサイト新生に関わる栄養因子の産生を促進することによりCPZ誘導性脱髄後の再髄鞘化を促進すると考えられた。

