

Deletion of Atf6 α impairs astroglial activation and enhances neuronal death following brain ischemia in mice

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/43644

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



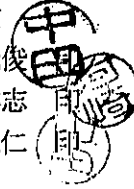
論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 第2488号 氏名 吉川 陽文

論文審査担当者 主査 中田 光俊

副査 河崎 洋志

山田 正仁



学位請求論文

Deletion of *Atf6 α* impairs astroglial activation and enhances neuronal death following brain ischemia in mice

Atf6 α の欠損はマウス脳虚血においてアストログリア活性を抑制し神経死を増大させる

Journal of Neurochemistry, 2015 年掲載予定

小胞体における細胞内環境の悪化は変性蛋白質の蓄積をもたらし、小胞体ストレスを引き起こす。これに対し細胞はストレス応答、unfolded protein response (UPR) を活性化し細胞内恒常性を維持している。これまでに、脳虚血により小胞体ストレスが誘導されること、UPR の活性化が神経保護に繋がること等が報告されている。

本研究では、脳虚血時の UPR の活性化の詳細を明らかにするため、マウスの永久的中大脳動脈閉塞 (MCAO) モデルおよび培養アストロサイトをを用いて小胞体ストレス応答における主要転写因子 ATF6 α の重要性について解明を試みた。

野生型マウスに MCAO を行うと、傍梗塞領域の神経およびグリア細胞で、ATF6 α の下流に存在する GRP78 の発現増加が認められ、脳虚血後の ATF6 α 活性化が確認された。次に、野生型マウス、及び *Atf6 α* ノックアウト (KO) マウスを用いて MCAO を作製し、その後の梗塞巣体積、神経細胞死、グリア細胞活性化について比較した。MCAO 後 5 日において、*Atf6 α* KO マウスで梗塞体積および神経細胞死の増加が認められた。同マウスではアストロサイトの活性化・グリア瘢痕形成が減弱し、非梗塞巣への組織障害の拡大が確認された。

グリア瘢痕形成は、シグナル伝達兼転写活性化因子である STAT3 がリン酸化し GFAP の発現が増大する経路 (STAT3-GFAP 経路) がよく知られているが、*Atf6 α* を欠損したアストロサイトではリン酸化 STAT3 (p-STAT3)、GFAP の発現が減弱していた。一方、小胞体ストレス抑制剤で培養アストロサイトを処理すると、STAT3-GFAP 経路は活性化し、逆に小胞体ストレス誘導剤で処理すると STAT3-GFAP 経路は抑制された。これらより、*Atf6 α* KO マウスにおいては小胞体ストレスが増加し、STAT3-GFAP 経路が抑制されている可能性が示唆された。

最後に、小胞体ストレスにより STAT3-GFAP 経路が抑制されるメカニズムを明らかにする為、種々のリン酸化阻害物質を用いた実験を行った。その結果、小胞体ストレスによるチロシンフォスファターゼ TC-PTP の発現誘導が重要な役割を担っていることが明らかになった。

以上の結果より、ATF6 α は脳虚血下で起こるグリア瘢痕形成を介して、神経保護において重要な役割を担っていることが示された。