

論文内容の要旨

報告番号		氏名	松末 友美子
<p>Distribution of corticosteroid receptors in mature oligodendrocytes and oligodendrocyte progenitors of the adult mouse brain</p> <p>(成体マウス脳の成熟および未成熟オリゴデンドロサイトにおけるコルチコステロイドレセプターの分布)</p>			

論文内容の要旨

グルココルチコイドはストレス応答、エネルギー代謝、細胞増殖・分化、免疫応答、および炎症反応など神経系領域において幅広い役割を演じている。これらの機能は同一のホルモン（ヒトではコルチゾール、げっ歯類ではコルチコステロン）が結合する二つの受容体、グルココルチコイド受容体（GR）およびミネラルコルチコイド受容体（MR）を介して作用する。グルココルチコイドは中枢神経系の白質を冒す多発性硬化症、脱髄疾患などに対する主要な治療薬として用いられているが、灰白質を冒す頭部外傷や脳梗塞には有効でない。その理由として灰白質と白質における GR の発現、グルココルチコイドによるオリゴデンドロサイトの制御、オリゴデンドロサイトの成熟度の違いなどが考えられる。これまでの研究により、GR が培養オリゴデンドロサイトに発現していることが知られているが、オリゴデンドロサイトの GR 発現について生体内で検討した報告はない。本研究の主な目的は、成体マウス脳のオリゴデンドロサイトにおける GR および GR の補因子の発現について検討することである。われわれは、3 つの主要な実験を行った。まず、成熟したオリゴデンドロサイトおよびオリゴデンドロサイト前駆細胞のマーカーとして、炭酸脱水酵素（CA）II および神経グリア抗原（NG）2 を用い、GR および MR の発現を成体マウス脳の様々な領域（海馬の CA1、CA3 および歯状回、大脳皮質、基底外側扁桃体などの灰白質、脳梁、外包、海馬采などの白質）において免疫組織化学的に検討した。その結果、GR は CAII 陽性細胞の 80%以上および NG2 陽性細胞の 85%以上において発現がみられたが、MR はいずれの細胞においても発現はみられなかった。次に、副腎摘出マウスを用い、血中コルチコステロン（CORT）の減少による CAII 陽性細胞と NG2 陽性細胞における GR の発現の変化について検討したところ、CAII 陽性細胞および NG2 陽性細胞における GR の発現強度は著明に減少していた。最後に、GR の補因子であるステロイド受容体コアクチベーター（SRC）-1 と P300 の発現について検討したところ、SRC-1 と P300 は NG2 陽性細胞内では発現がみられたが、CAII 陽性細胞では発現はみられなかった。以上の結果より、成熟したオリゴデンドロサイトおよびオリゴデンドロサイト前駆細胞における GR は、グルココルチコイドと GR の補因子の主要なターゲットとして分化や髄鞘形成など、生体内において多彩な機能を発揮することが示された。