

母胎間 LIF-ACTH-LIF シグナルリレーによる
insulin-like growth factor
を介した神経幹/前駆細胞の増殖作用

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2015-05-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 島田, ひろき, 島村, 英理子, 塚田, 剛史, 東海林, 博樹, 東, 伸明, 八田, 稔久 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2854

P-20 母胎間 LIF-ACTH-LIF シグナルリレーによる insulin-like growth factor を介した神経幹／前駆細胞の増殖作用

Maternal-fetal LIF-ACTH-LIF signal relay enhances the proliferation of rat fetal neural stem/progenitor cells via insulin-like growth factors.

○島田 ひろき¹、島村 英理子¹、塚田 剛史²、東海林 博樹³、東 伸明¹、
八田 稔久¹

¹金沢医科大学・医学部・解剖学、²金沢医科大学・医学部・脳神経外科学、³金沢医科大学・一般教育機構・生物学

Interleukin-6 ファミリーである白血病抑制因子(LIF)は、大脳皮質での神経発生に関わっていることが知られている。我々はこれまでに母体由来の LIF が胎盤の副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の分泌を誘導し、この ACTH が胎児赤血球から再び LIF を誘導するという胎盤を介した母胎間の情報伝達リレーパスウェイを発見した。また、この母親の LIF/ACTH サージによって胎児脳室内に LIF サージが引起され、胎児脳で神経幹／前駆細胞(NSC)が増殖することを明らかにしてきた (Simamura ら, *Endocrinology* 2010, *Congenit Anom* 2011)。今回、この NSC の増殖にインスリン様成長因子(IGFs)が関わっていることが明らかとなったので報告する。妊娠 14.5 日のラット母体に LIF を投与し、4 時間後の胎仔背側大脳皮質の遺伝子発現を microarray で調べたところ、NSC の増殖因子である *Igf1* および *Igf2* の発現が増加していた。一方、主要な NSC 増殖因子とされている *Fgf2* に変化は見られなかった。また、胎仔脳脊髄液(CSF)中の IGF1, IGF2 蛋白量も対照群に比し増加していた。胎仔 CSF で IGF1, IGF2 濃度の生理的経時変化を調べたところ、両者とも LIF サージ(胎齢 14.5~15.5 日)の約 24 時間後にピークが現れた。この時期の大脳において背側皮質で IGF 受容体(IGF1R)が強く免疫染色された。さらに 14.5 日の胎仔脳室に LIF を投与したところ、4 時間後の大脳背側皮質中の *Igf1*, *Igf2* 発現が増加した。14.5 日の胎仔大脳背側皮質より NSC を単離し、microsphere を形成させ、FGF2 および LIF で処理したところ、各々単独で添加しても NSC への BrdU の取込みの有意な増加は見られなかったが、両者を同時に加えることで有意に増加した。この増加は IGF1R 阻害剤によって抑制された。また、FGF2 と LIF の同時添加によって、NSC の *Igf1*, *Igf2* の発現が増加した。以上の結果より、LIF/ACTH/LIF シグナルパスウェイによる NSC の増殖において LIF が IGFs を介して FGF2 の増殖作用を相乗的に促進していることが明らかとなった。