

ガドリニウムは脳出血後のM1, M2ミクログリアにアポトーシスを誘導し、
神経保護効果をもたらす

大西正俊、甲斐隆夫、清水優貴、矢野由紀乃、占部友唯、田坂俊平、赤木茉莉奈、
山口泰典*、井上敦子

Journal of Pharmacy and Pharmacology, 72, 709-718 (2020).

**Gadolinium causes M1 and M2 microglial apoptosis after intracerebral haemorrhage and
exerts acute neuroprotective effects**

Masatoshi Ohnishi, Takao Kai, Yuki Shimizu, Yukino Yano, Yuui Urabe, Shunpei Tasaka,
Marina Akagi, Yasunori Yamaguchi, Atsuko Inoue

ABSTRACT Objectives: Gadolinium (Gd) affects microglial polarization during remyelination. We previously reported that the suppression of proinflammatory microglia was neuroprotective in intracerebral haemorrhage (ICH). The objective of the present study was to investigate the effects of Gd on microglial polarization and neuronal injury after ICH.

Methods: Gadolinium was intraperitoneally administered to ICH mice prepared by an intrastriatal microinjection of collagenase type VII. The polarization of M1, 2a, b and c microglia was evaluated by real-time PCR using the respective markers. Changes in representative mRNAs were also confirmed by immunological methods.

Neuroprotective effects were evaluated by counting NeuN-positive cells and a behavioural analysis.

Key findings: One day after ICH, the mRNA levels of proinflammatory M1 microglial markers, such as inducible nitric oxide synthase (iNOS), and anti-inflammatory M2 microglial markers, such as arginase1 (M2a, c), Ym1 (M2a), and transforming growth factor- β (M2c), increased, while those of chemokine CCL1 (M2b) only increased after 3 days. Gd decreased the levels of all M1 and M2 markers. Arginase1 and iNOS protein levels also increased, and Gd reduced them due to apoptotic cell death. Gadolinium attenuated oedema, neuron loss, neurological deficits and the mortality rate without affecting haematoma sizes.

Conclusions: Gadolinium induced M1 and M2 microglial apoptosis and exerted acute neuroprotective effects after ICH.

抄録 目的：ガドリニウム（Gd）は再ミエリン化の際のミクログリア分極に影響を及ぼすことが示唆されている。ミクログリアは現在のところ、炎症性のM1サブタイプと抗炎症性のM2a, b, cサブタイプに大別され、M1ミクログリアの抑制あるいはM2サブタイプへのシフトが神経保護の役割を果たすと期待されている。そこで本研究では、脳出血後のミクログリア分極に対するGdの作用および神経保護効果の有無について明らかにすることを目的とした。

方法：*In vivo*マウス脳出血モデルは線条体内にVII型コラゲナーゼを微量投与することによって作成し、Gdは繰り返し腹腔内投与した。各マーカーの増減は、リアルタイムPCRおよび免疫学的手法を用いて検討した。神経保護効果については、脳水分含量（浮腫）、NeuN陽性細胞数、および行動学的指標により検討した。

結果：脳出血後にはM1、M2マーカーが共に上昇したが、M2bマーカーのみ遅れて上昇した。Gdはミクログリア細胞にアポトーシスを惹起し、その数を減らすことにより、すべてのマーカーを減少させた。Gd投与群は、脳浮腫が軽減され、行動学的にも神経保護効果が認められた。また、脳出血による死亡率が、Gdの投与によって改善された。

考察：Gdは、出血後において炎症性のM1ミクログリアだけでなく、抗炎症性のM2ミクログリアも抑制したが、トータルの作用として神経保護効果を示したと考えられた。M2ミクログリアは、他の神経変性疾患において回復期に重要な役割を果たすことが示唆されており、Gdは急性期においては有効であるが、長期にわたる漫然投与は避けるべきなのかもしれない。

* Faculty of Life Science and Technology, Fukuyama University

福山大学生命工学部