

アストロサイト - ミクログリア相互作用を介した cAMP シグナルによる wnt4 の選択的発現上昇

大西正俊、浦崎朋加、落合博之、松岡晃平、
竹尾 真、原田智規、大杉祥仁、井上敦子

Biochemical and Biophysical Research Communications **467**, 367-72 (2015)

Selective enhancement of wnt4 expression by cyclic AMP-associated cooperation between rat central astrocytes and microglia

Masatoshi Ohnishi, Tomoka Urasaki, Hiroyuki Ochiai, Kohei Matsuoka,
Shin Takeo, Tomoki Harada, Yoshihito Ohsugi, Atsuko Inoue

ABSTRACT: The wnt protein family has important members involved in cell differentiation, proliferation and plasticity expression; however, little is known about its biosynthesis processes. On the other hand, an increase in the intracerebral cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate (cAMP) level leads to synaptic plasticity via the de novo synthesis of any protein. Here, the effect of dibutyryl cAMP (dbcAMP), a membrane permeability cAMP analog, on the wnt family was investigated in rat primary-cultured glial cells containing astrocytes and microglia. Among wnt3a, 4, 5a, 7a and 11 mRNA, only wnt4 expression was increased by longer treatment (24 h), compared with short treatment (2 h), with dbcAMP in a concentration-dependent manner, and its effect reached statistical significance at 1 mM. In cultures of isolated astrocytes or microglia, wnt4 expression was not affected by 1 mM dbcAMP for 24 h, and microglial wnt4 protein was undetectable even when cells were treated with the drug. Mixed glial cells treated for 24 h with 1 mM dbcAMP showed significantly increased wnt4 protein, as well as mRNA. Immunofluorescence manifested that cells that expressed wnt4 protein were astrocytes, but not microglia. Intraperitoneal injection of 1.25 mg/kg rolipram, a phosphodiesterase (PDE) IV inhibitor that can pass through the blood brain barrier and inhibits cAMP degradation specifically, showed a tendency to increase wnt4 expression in the adult rat brain after 24 h, and the increases in wnt4 mRNA and protein levels reached statistical significance in the hippocampus and striatum, respectively. This is the first finding to help elucidate the selective biosynthesis of central wnt4 through cAMP-stimulated microglia and astrocytes interaction.

抄録 細胞内 cAMP を増加させることが知られているホスホジエステラーゼ IV 阻害薬は何らかの新規タンパク質合成を介してシナプス可塑性を発現することが知られている。本研究では、wnt タンパク質に着目し、膜透過性 cAMP アナログであるジブチリル

cAMP (dbcAMP) の wnt 発現に対する効果をアストロサイト及びミクログリアを含むラット初代培養グリア細胞において検討した。Wnt3a, 4, 5a, 7a および 11 のうち wnt4 のみ dbcAMP の 24 時間処置によって濃度依存的な発現増加が見られた。アストロサイトまたはミクログリアの単独培養においては 1 mM dbcAMP を 24 時間処置しても wnt4 mRNA 発現に影響はなく、ミクログリアにおいては wnt4 タンパク質が検出されなかった。免疫蛍光染色により、wnt4 タンパク質を発現しているのはアストロサイトであることが明らかになった。血液脳関門を通過し、cAMP の分解を特異的に阻害するホスホジエステラーゼ IV 阻害薬であるロリプラム (1.25 mg/kg) を腹腔内投与すると、成体ラット脳での wnt4 発現の増加傾向が見られ、特に海馬と線条体において mRNA 及びタンパク質発現がそれぞれ有意に増加した。以上の結果から、cAMP に関連したミクログリアの協力を得てアストロサイトにおける wnt4 の生合成が選択的に亢進される可能性が示された。