

## 輝け次代の担い手たち

# 貪食性アストロサイトによる脳内リモデリング

森澤 陽介

(東北大学大学院生命科学研究所超回路脳機能分野)

### はじめに

脳は変幻自在に回路構造を書き換え、あらゆる変化に適応する。この脳の柔軟性は、我々のアイデンティティを支える記憶の根幹をなすだけでなく、様々な脳病態の形成・修復に関わる特筆すべき特徴である。適切な神経回路を築く上で、不要な神経回路やデブリを除去し、脳内環境を整備、維持する過程は脳機能発現において重要な役割を担う。近年の精力的な研究から、貪食を介した正常・異常な脳内リモデリングが単なる受動的な役割を担うものではなく、創造的破壊とも言える能動的な役割を担うことが明らかになりつつある。本稿では、グリア細胞を中心とした貪食の多彩な側面と、最近筆者らが報告した脳梗塞傷害後に見られる貪食性アストロサイトについての知見を紹介させていただく。

### 貪食による脳内リモデリング

これまで脳内の死細胞やデブリ、外部から侵入した異物などは、専ら免疫細胞であるミクログリアによって貪食、除去されると考えられてきた<sup>1)</sup>。脳病態時、ミクログリアはダイナミックにその形質を変化させ、死神経細胞を貪食、除去することで傷害、炎症の終焉に寄与すると考えられている<sup>2)~4)</sup>。発達期においては、余剰な神経細胞のアポトーシスを誘導し、貪食により刈り込むこと<sup>5)6)</sup>、様々な脳領域においてシナプスの積極的な刈り込みを担うことも示されている<sup>7)~9)</sup>。ミクログリアによるシナプスの刈り込みに不全が生じる

CX3CR1 欠損マウスにおいては、自閉症関連疾患患者で見られる未熟なシナプスの残存や脳領域間の結合性の低下、社会性行動の低下などが認められ、自閉症関連疾患との関連が示唆されている<sup>8)10)</sup>。成体脳においても神経前駆細胞を生み出し続ける海馬歯状回の Subgranular zone において恒常的に死細胞を貪食、除去していることや<sup>11)</sup>、脳傷害後に正常な神経細胞やシナプスを刈り込むことで積極的に脳内リモデリングに参画する可能性も示唆されている<sup>12)13)</sup>。またアルツハイマー病患者の初期に見られる認知機能障害にも、ミクログリアによるシナプス刈り込みの亢進が関与する可能性がモデルマウスを用いた実験によって示され、貪食機能が正常、異常な脳回路を形成する可能性に関心が寄せられている<sup>14)</sup>。

一方、近年の研究からミクログリア以外の貪食細胞にも注目が集まっている。驚くべきことに、脳室下帯の神経前駆細胞も貪食能を有しており、神経回路に組み込まれなかった死細胞を貪食、除去することで組織恒常性の維持に貢献する<sup>15)</sup>。この貪食の破綻は、神経新生の不全をもたらすことから、新生と同等に重要なイベントであるといえる。また、1970-90年代の電子顕微鏡観察によって、発達期、老化動物、様々な傷害、病態モデル動物においてアストロサイトの細胞質中に貪食された構造物が散見されることが報告されている<sup>16)~21)</sup>。ヒトにおいても、様々な疾患において貪食性を呈するアストロサイトが観察されるなど、貪食細胞としてのアストロサイトの側面が知られてきた<sup>22)~27)</sup>。一方で、培養細胞を用いた実験により、ミクログリアと比べ貪食能に劣るなどの理由か

ら、その性質についてはあまり詳しく検討されてこなかった<sup>28)29)</sup>。しかしながら、2008年のマウス脳のトランスクリプトーム解析により、発達期のアストロサイトが貪食関連分子を高発現していることが報告され、再度注目を集めることとなった<sup>30)</sup>。

研究開始当初、中枢神経系における貪食研究のほとんどがミクログリアに関するものであり、アストロサイトの貪食については議論の余地があった。また、その分子メカニズムや生理・病態との関連性についても体系だった知見はなかった。そこで筆者は山梨大学小泉修一教授のもとで1. アストロサイトに貪食能があるのか、2. あるとすればどのような状況か、3. どのような分子メカニズムか、4. ミクログリアの貪食とはどう違うのか、という点に着目し、顕著な構造・機能的な脳内リモデリングを伴う脳梗塞モデルを用い研究を行った。

#### 脳梗塞後の貪食性アストロサイトの出現

脳梗塞とは、脳血管が詰まり、酸素・栄養が行き届かず、脳組織が傷害を受ける現象を指す。成人の死因、後遺症（麻痺、運動・意識障害、失語など）の主因の一つとされる。傷害により死滅した神経細胞は二度と再生しないが、リハビリなどを通じ、梗塞周辺（ペナンプラ）領域の生き残った神経細胞が代償的に新たな回路を築くことで、失った機能のある程度取り戻すことができる<sup>31)</sup>。傷害組織の中から再び機能的な回路を作り出すためには、膨大な量の有害かつ不要な傷害組織を除去し、環境を整えることが必要である。この時、アストロサイトによる貪食が一役を担うと仮説を立て、一過性中大脳動脈閉塞モデルを脳梗塞モデルとして用い、傷害後の組織を詳細に観察した。既報の通り、貪食性を呈し、死細胞片を多数取り込んだミクログリアが傷害中心（コア）領域で多数観察された。一方、ペナンプラ領域では、ミクログリアの活性化に遅れて、アストロサイトがコア領域を覆い囲むようにして活性化していた。機能再建に重要とされるこの領域において、活性化アストロサイトが大小の変性神経細胞マーカーの

シグナルをその突起で取り囲んでいる様子が多数観察された。さらにはアストロサイト内には神経細胞、シナプス、免疫細胞マーカーシグナルが観察され、それらは貪食小胞マーカーと一部共局在していた。これらの結果からアストロサイトが貪食性を呈している可能性が示唆された。

しかしながら、ミクログリアとは異なり、アストロサイトがこれらのデブリを貪食しているか否か、光学顕微鏡の解像度で議論するには限界があった。そこで、慶応義塾大学岡野栄之教授、芝田晋介講師に免疫電子顕微鏡観察を、自治医科大学および生理学研究所大野伸彦准教授に3次元電子顕微鏡観察（SBF-SEM）を、それぞれご協力いただき、詳細な検討を行った。その結果、光学顕微鏡観察結果と同様に、ペナンプラ領域の活性化アストロサイト内には多数のデブリが取り込まれていることが確認された。中には、シナプスやミエリン様構造が貪食小胞内に含まれていることも確認された。単位体積当たりの貪食されたデブリ量はミクログリアと比較しても、同程度であった。

以上の結果から、アストロサイトは脳梗塞後、変性神経細胞をはじめ、シナプスやミエリン、免疫細胞断片など様々な基質を取り込む高い貪食性を有することが示された。

#### 異なる貪食性グリア細胞の時空間分布

アストロサイトがミクログリアと遜色ないほどの貪食性を呈することが明らかになったが、ミクログリアの貪食とは何が違うのだろうか。異なる貪食細胞が存在する意義は何であろうか。この問いに対する明確な答えは未だ持ち合わせていないが、1つにはこれら2種のグリア細胞の貪食能の活性化には時空間的な隔りがあった。貪食小胞マーカーの発現変化を指標に、それぞれの細胞の貪食活性を時空間的に定量解析した。その結果、ミクログリアは傷害の初期に、多くの死細胞が存在するコア領域において顕著に貪食性を亢進させていたのに対し、アストロサイトは傷害のより後期に、ペナンプラ領域において、貪食性を亢進させていた。また、3次元電子顕微鏡観察の結果か

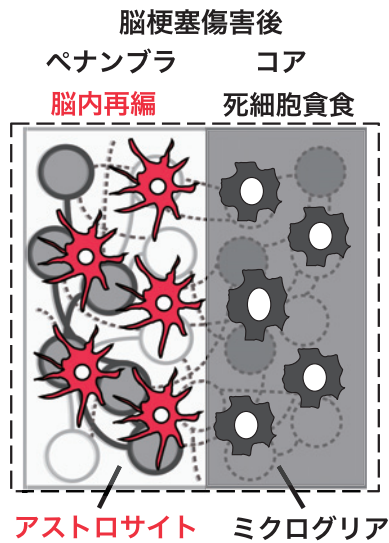


図1 脳梗塞後の貪食性アストロサイトとミクログリアの時空間分布。ミクログリアは傷害後、速やかにコア領域へ集積し、貪食性を示したのに対し、アストロサイトはより後期にペナンプラ領域で貪食性を示した。

ら、ミクログリアの細胞質中には比較的大きなデブリ(フェレ径4 $\mu$ m以上)を取り込んだものが観察されたが、アストロサイトではそのような大きなデブリの取り込みは観察されなかった。これらの結果から、比較的大きな基質も取り込めるミクログリアによる貪食は、コア領域において死細胞から有害な物質が漏出することを防ぐための応急処置として機能し、より後期に観察されたアストロサイトによる貪食は、この時期、ペナンプラ領域で活発に生じる神経回路や組織再編などの脳内リモデリングに寄与するのではないかと類推される<sup>31)</sup>(図1)。

### 貪食を担う分子群の同定

次に、脳梗塞後の活性化アストロサイトの貪食を担う分子の同定を試みた。貪食関連分子をリストアップし、定量PCR法を用いて、脳梗塞傷害に伴う発現変化をスクリーニングした。10種程度の候補遺伝子において、特に発現量の亢進が著明で、

時系列的にもアストロサイトの貪食性とよく相関する変化を示したAbca1分子に着目した。ABCA1はリン脂質やコレステロールといった脂質を輸送するトランスポーターであり、線虫において同定された貪食必須遺伝子ced-7のは哺乳類相同遺伝子としても知られる。ABCA1は、1. マクロファージに高発現し、貪食に必要なこと、2. 貪食能を持たない細胞への強制発現により貪食能を与えること、3. 欠損動物は発達期の末梢組織における死細胞貪食に不全が生じること、などが示されており、哺乳類においても貪食時に重要な役割を担う<sup>32)~34)</sup>。その役割については未だ定説がないのが現状だが、1. 貪食基部においてリン脂質の輸送を介し、細胞膜の流動性を調節する役割、2. 貪食受容体の膜トラフフィッキングを誘導する役割、3. 貪食基質由来の不要コレステロールが蓄積しないよう細胞外へと放出し、貪食能を維持する役割、などが提案されている<sup>32)35)~37)</sup>。中枢神経系における貪食機能との関連性を示す報告がなかったことから、脳梗塞後に観察されたAbca1発現亢進の責任細胞を同定するため組織学的な解析を行った。in situ hybridizationおよび免疫組織染色の結果、貪食能の亢進を認めたペナンプラ領域の活性化アストロサイトにおいて顕著な発現亢進を認めた。以上の結果から、ABCA1分子がアストロサイトの貪食に関わる可能性が示唆された。

線虫においてABCA1の相同遺伝子であるced-7はced-1、ced-6と共役し、貪食を遂行する。ced-1、ced-6はそれぞれ貪食受容体、細胞内アダプタータンパク質として機能することが知られ、それぞれMEGF10、GULP1が哺乳類相同遺伝子として同定されている<sup>34)38)</sup>。組織解析の結果、MEGF10、GULP1もまたペナンプラ領域の活性化アストロサイトにおいて発現亢進していたことから、脳梗塞傷害後の活性化アストロサイトの貪食にはABCA1-MEGF10-GULP1分子経路が働いている可能性が示唆された。

### ABCA1 貪食経路依存的なアストロサイト貪食

次に、培養アストロサイトを用い、貪食性を詳



図2 脳梗塞後の貪食性アストロサイトの分子基盤。脳梗塞傷害後、何らかのシグナルを介し、ABCA1 貪食経路分子の発現を亢進させ、細胞外のデブリを貪食する。(Morizawa et al., 2017, Nat. Commun. より改変)。

細に検討した。培養アストロサイトは死細胞、シナプトソーム、ビーズなどを効率良く細胞内へと取り込むことが明らかになった。これらの取り込みは古典的な貪食阻害剤や低温条件で抑制され、かつ phagocytic cup と呼ばれる貪食時に特徴的な王冠状のアクチン集積を伴っていた。貪食時の ABCA1 の局在を観察したところ、貪食基部へと集積することも明らかになった。薬理的な ABCA1 機能の阻害によって貪食能が抑制されること、遺伝学的に ABCA1 発現を低下または欠損させると貪食能が著しく低下することが明らかになった。さらには、MEGF10、GULP1 発現抑制もアストロサイトの貪食能を低下させることから、ABCA1-MEGF10-GULP1 貪食経路がアストロサイトの貪食に重要な役割を担うことが示唆された。一方、薬理的に ABCA1 発現を亢進させると、貪食能も亢進した。この貪食能の亢進作用は ABCA1 欠損アストロサイトでは認めなかった。以上のことから、ABCA1 発現および機能はアストロサイトの貪食に必要かつ十分であり、貪食能を強く制御するキー分子である可能性が示された。

再び in vivo モデルに戻り、脳梗塞後の活性化アストロサイトの貪食における ABCA1 依存性を評価した。Cre-loxP システムを用い、アストロサイト特異的に ABCA1 を欠損させた動物を用いて、脳梗塞後の貪食能を検討した。3次元電子顕微鏡観察の結果、欠損マウスにおいては、アストロサ

イト選択的に貪食能が顕著に低下していることが明らかになった。さらにこの動物では細胞外のデブリ密度が高い傾向にあった。これらの結果から、脳梗塞後、アストロサイトは ABCA1 発現を亢進させ、ABCA1 貪食経路依存的にペナンプラ領域における細胞外の不要物質を貪食、除去し、ミクログリアの貪食とは異なる様式で、傷害後の脳内リモデリングに参画する可能性が示唆された<sup>39)</sup>(図2)。

### 生理・病態時における貪食性アストロサイト

これまであまり着目されてこなかったアストロサイトによる貪食は、近年重要な報告が数多くなされ、注目を集めている。まず、成熟動物において、視神経乳頭周囲のアストロサイトが恒常的に軸索のデブリを貪食していることが報告された<sup>40)</sup>。この貪食は緑内障モデルで亢進していることが示されており、さらに続報では、軸索のミトコンドリア貪食を担っていることが示された<sup>41)</sup>。transcellular mitophagy として軸索の恒常性維持を担うメカニズムとして提案された。また、アストロサイトはミクログリアと同様、発達期のシナプス刈り込みにおいて重要な役割を担うことも明らかにされ、分子経路も同定された<sup>42)</sup>。そのうちひとつの経路は本研究でも関与が示唆された MEGF10 を介する経路であった。さらに、MEGF10 は小脳の発達過程に生じる死細胞の貪

食にも働いていることも報告されており、この貪食経路は生理・病態時どちらにおいてもアストロサイトの貪食に重要な役割を果たすと考えられる<sup>43)</sup>。ABCA1を含めたこの貪食経路分子は、ある統合失調症家系においてリスク変異であることも報告されている<sup>44)</sup>。さらに、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病モデルやヒトの脱髄性疾患などにおいて、アストロサイトの貪食性が亢進している可能性が示唆される一方で、活性化アストロサイトの種類によっては貪食能が低下する可能性も指摘されており、病態への関与にも益々関心が集まっている<sup>45)~49)</sup>。

#### おわりに

近年、発達期はもちろん、記憶や学習に伴う神経回路の再編成やその破綻がもたらす異常な神経回路の形成など、脳内リモデリングに注目が集まっている。これまで蓄積されてきたミクログリアによる貪食の知見に加え、アストロサイトの貪食が果たす意義を明らかにすることで、生理・病態の両側面における、より詳細な脳内リモデリングの制御様式の解明が期待される。

#### 謝 辞

本研究を行うにあたり、山梨大学の小泉修一教授、平山友里助教および研究室の皆様、共同研究者の先生方に多大なるご指導とご協力を賜りましたこと、深く感謝申し上げます。さらにこのような執筆の機会をくださった澤本和延教授および日本神経化学会の編集部の皆様に感謝申し上げます。

#### 文 献

- 1) Kreutzberg GW. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends in neurosciences*, 19, 312-318 (1996).
- 2) Magnus T, Chan A, Savill J, Toyka KV, Gold R. Phagocytotic removal of apoptotic, inflammatory

lymphocytes in the central nervous system by microglia and its functional implications. *Journal of neuroimmunology*, 130, 1-9 (2002).

- 3) Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science*, 308, 1314-1318 (2005).
- 4) Koizumi S, et al. UDP acting at P2Y6 receptors is a mediator of microglial phagocytosis. *Nature*, 446, 1091-1095 (2007).
- 5) Marin-Teva JL, et al. Microglia promote the death of developing Purkinje cells. *Neuron*, 41, 535-547 (2004).
- 6) Cunningham CL, Martinez-Cerdeno V, Noctor SC. Microglia regulate the number of neural precursor cells in the developing cerebral cortex. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 33, 4216-4233 (2013).
- 7) Tremblay ME, Lowery RL, Majewska AK. Microglial interactions with synapses are modulated by visual experience. *PLoS Biol*, 8, e1000527 (2010).
- 8) Paolicelli RC, et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science*, 333, 1456-1458 (2011).
- 9) Schafer DP, et al. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron*, 74, 691-705 (2012).
- 10) Zhan Y, et al. Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior. *Nature neuroscience*, 17, 400-406 (2014).
- 11) Sierra A, et al. Microglia shape adult hippocampal neurogenesis through apoptosis-coupled phagocytosis. *Cell Stem Cell*, 7, 483-495 (2010).
- 12) Wake H, Moorhouse AJ, Jinno S, Kohsaka S, Nabekura J. Resting microglia directly monitor the functional state of synapses in vivo and determine the fate of ischemic terminals. *J Neurosci*, 29, 3974-3980 (2009).

- 13) Neher JJ, et al. Phagocytosis executes delayed neuronal death after focal brain ischemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110, E4098-4107 (2013).
- 14) Hong S, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science*, 352, 712-716 (2016).
- 15) Lu Z, et al. Phagocytic activity of neuronal progenitors regulates adult neurogenesis. *Nature cell biology*, 13, 1076-1083 (2011).
- 16) Vaughn JE, Pease DC. Electron microscopic studies of wallerian degeneration in rat optic nerves. II. Astrocytes, oligodendrocytes and adventitial cells. *The Journal of comparative neurology*, 140, 207-226 (1970).
- 17) Vaughan DW, Peters A. Neuroglial cells in the cerebral cortex of rats from young adulthood to old age: an electron microscope study. *Journal of neurocytology*, 3, 405-429 (1974).
- 18) Lemkey-Johnston N, Butler V, Reynolds WA. Glial changes in the progress of a chemical lesion. An electron microscopic study. *The Journal of comparative neurology*, 167, 481-501 (1976).
- 19) Ronnevi LO. Spontaneous phagocytosis of boutons on spinal motoneurons during early postnatal development. An electron microscopical study in the cat. *Journal of neurocytology*, 6, 487-504 (1977).
- 20) Al-Ali SY, Al-Zuhair AG, Dawod B. Ultrastructural study of phagocytic activities of young astrocytes in injured neonatal rat brain following intracerebral injection of colloidal carbon. *Glia*, 1, 211-218 (1988).
- 21) Cheng HW, et al. Response of striatal astrocytes to neuronal deafferentation: an immunocytochemical and ultrastructural study. *Neuroscience*, 62, 425-439 (1994).
- 22) Lee SC, Moore GR, Golenwsky G, Raine CS. Multiple sclerosis: a role for astroglia in active demyelination suggested by class II MHC expression and ultrastructural study. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 49, 122-136 (1990).
- 23) Troost D, Claessen N, van den Oord JJ, Swaab DF, de Jong JM. Neuronophagia in the motor cortex in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology and applied neurobiology*, 19, 390-397 (1993).
- 24) Castejon OJ, Valero C, Diaz M. Synaptic degenerative changes in human traumatic brain edema. An electron microscopic study of cerebral cortical biopsies. *Journal of neurosurgical sciences*, 39, 47-65 (1995).
- 25) Akiyama H, et al. Granules in glial cells of patients with Alzheimer's disease are immunopositive for C-terminal sequences of beta-amyloid protein. *Neuroscience letters*, 206, 169-172 (1996).
- 26) Ito U, Nagasao J, Kawakami E, Oyanagi K. Fate of disseminated dead neurons in the cortical ischemic penumbra: ultrastructure indicating a novel scavenger mechanism of microglia and astrocytes. *Stroke*, 38, 2577-2583 (2007).
- 27) Persson A, Englund E. Phagocytic properties in tumor astrocytes. *Neuropathology: official journal of the Japanese Society of Neuropathology*, 32, 252-260 (2012).
- 28) Parnaik R, Raff MC, Scholes J. Differences between the clearance of apoptotic cells by professional and non-professional phagocytes. *Current biology: CB*, 10, 857-860 (2000).
- 29) Magnus T, Chan A, Linker RA, Toyka KV, Gold R. Astrocytes are less efficient in the removal of apoptotic lymphocytes than microglia cells: implications for the role of glial cells in the inflamed central nervous system. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 61, 760-766 (2002).
- 30) Cahoy JD, et al. A transcriptome database for astrocytes, neurons, and oligodendrocytes: a new resource for understanding brain development and function. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 28, 264-278 (2008).
- 31) Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke

- recovery: from synapse to behaviour. *Nature reviews. Neuroscience*, 10, 861-872 (2009).
- 32) Hamon Y, et al. ABC1 promotes engulfment of apoptotic cells and transbilayer redistribution of phosphatidylserine. *Nature cell biology*, 2, 399-406 (2000).
  - 33) Hamon Y, Chambenoit O, Chimini G. ABCA1 and the engulfment of apoptotic cells. *Biochimica et biophysica acta*, 1585, 64-71 (2002).
  - 34) Hamon Y, et al. Cooperation between engulfment receptors: the case of ABCA1 and MEGF10. *PLoS one*, 1, e120 (2006).
  - 35) Marguet D, Luciani MF, Moynault A, Williamson P, Chimini G. Engulfment of apoptotic cells involves the redistribution of membrane phosphatidylserine on phagocyte and prey. *Nat Cell Biol*, 1, 454-456 (1999).
  - 36) Jehle AW, et al. ATP-binding cassette transporter A7 enhances phagocytosis of apoptotic cells and associated ERK signaling in macrophages. *The Journal of cell biology*, 174, 547-556 (2006).
  - 37) Kiss RS, Elliott MR, Ma Z, Marcel YL, Ravichandran KS. Apoptotic cells induce a phosphatidylserine-dependent homeostatic response from phagocytes. *Current biology: CB*, 16, 2252-2258 (2006).
  - 38) Su HP, et al. Interaction of CED-6/GULP, an adapter protein involved in engulfment of apoptotic cells with CED-1 and CD91/low density lipoprotein receptor-related protein (LRP). *The Journal of biological chemistry*, 277, 11772-11779 (2002).
  - 39) Morizawa YM, et al. Reactive astrocytes function as phagocytes after brain ischemia via ABCA1-mediated pathway. *Nature communications*, 8, 28 (2017).
  - 40) Nguyen JV, et al. Myelination transition zone astrocytes are constitutively phagocytic and have synuclein dependent reactivity in glaucoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108, 1176-1181 (2011).
  - 41) Davis CH, et al. Transcellular degradation of axonal mitochondria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111, 9633-9638 (2014).
  - 42) Chung WS, et al. Astrocytes mediate synapse elimination through MEGF10 and MERTK pathways. *Nature*, 504, 394-400 (2013).
  - 43) Iram T, et al. Megf10 Is a Receptor for C1Q That Mediates Clearance of Apoptotic Cells by Astrocytes. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 36, 5185-5192 (2016).
  - 44) Chen X, et al. Apoptotic engulfment pathway and schizophrenia. *PLoS one*, 4, e6875 (2009).
  - 45) Baker DJ, et al. Lysosomal and phagocytic activity is increased in astrocytes during disease progression in the SOD1 (G93A) mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9, 410 (2015).
  - 46) Chung WS, et al. Novel allele-dependent role for APOE in controlling the rate of synapse pruning by astrocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113, 10186-10191 (2016).
  - 47) Liddel SA, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, 541, 481-487 (2017).
  - 48) Ponath G, et al. Myelin phagocytosis by astrocytes after myelin damage promotes lesion pathology. *Brain: a journal of neurology*, 140, 399-413 (2017).
  - 49) Morales I, Sanchez A, Rodriguez-Sabate C, Rodriguez M. Striatal astrocytes engulf dopaminergic debris in Parkinson's disease: A study in an animal model. *PLoS one*, 12, e0185989 (2017).