

脳卒中ラット由来アストロサイトの神経細胞へのエネルギー供給能

日本大学 生物資源科学部 食品生命学科 山形一雄

脳卒中易発症高血圧ラット (SHRSP/Izm) は、重篤な高血圧を発症し95%以上が脳卒中で死亡する疾患モデル動物である。SHRSP/Izmは20分間の脳虚血状態で、グルタミン酸が大量に放出され海馬CA1領域の神経細胞死が強く誘導される^[1]。また、低酸素後の酸素再灌流時に神経細胞のアポトーシスが強く誘導され、アポトーシスの誘導割合が正常対象ラット (WKY/Izm) に比べ顕著に高い^[2,3]。我々は、アストロサイトの神経細胞へのエネルギー供給能や生存に関わる神経栄養因子の産生などについて検討し、脳卒中に関わる刺激でSHRSP/Izm由来培養アストロサイトのWKY/Izmと異なる幾つか違いの存在を明らかにした^[4]。本稿では、我々が解明したSHRSP/Izm由来培養アストロサイトの神経細胞へのエネルギー供給能と神経栄養因子産生について概要を紹介する。

SHRSP/Izmは、脳虚血にともない大量のグルタミン酸が神経末端より放出され強く神経細胞死が誘導される^[1]。このようなグルタミン酸刺激状態では、神経細胞死の誘導を惹起するとともに、同時にアストロサイトも刺激されアストロサイトからの乳酸産生を強く惹起させる。すなわち、図1に示すように、グルタミン酸刺激は、アストロサイトのNa⁺/K⁺ATP-ase活性、ブドウ糖の取り込み、および乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) の活性化を通して、ピルビン酸から乳酸への合成を強く誘導させる。さらに、アストロサイトで合成・産生された乳酸は、モノカルボン酸輸送体 (MCTs) を介して神経細胞へ供給されてエネルギーの基質として神経細胞で使用される。脳卒中などの脳虚血状態では、特に乳酸がブドウ糖より優先して神経細胞でのエネルギー基質として使われ、虚血後の神経細胞の損傷や機能の回復に強く貢献することが判明している。

我々は、培養アストロサイトを用いて、低酸素後の再酸素 (H/R)^[5]、一酸化窒素 (NO)^[6]、および脳浮腫を誘導するアルギニンバゾプレッシン (AVP)^[7]などの刺激で乳酸産生、LDHおよびMCTsなどの産生や発現についてWKY/IzmとSHRSP/Izmでの違いを比較した。その結果、H/R刺激で乳酸産生が誘導されたが、WKY/Izmに比べSHRSP/Izm由来のアストロサイトで低下し、同時にLDHレベルやMCPの発現も減少していることを明らかにした^[5-7]。また、NOドナーであるニトロプルシド (SNP) 刺激で誘導される神経細胞死の割合とアストロサイトの乳酸産生パターンが逆相関を示し、いずれもWKY/Izmに比べSHRSP/Izmが有意に低下していることを示した (図2, A,B)^[4,6]。これら結果は、SHRSP/Izmのアストロサイトは、これら脳卒中の刺激状態でWKY/Izmに比べ乳酸産生が低下していて、その理由として乳酸供給の機構の減弱が示唆される。特に脳卒中状態において、減弱したアストロサイトからの乳酸供給能は、直接神経細胞のエネルギー基質の減少につながることから神経細胞死を誘導する重要な要因となる可能性が高い。

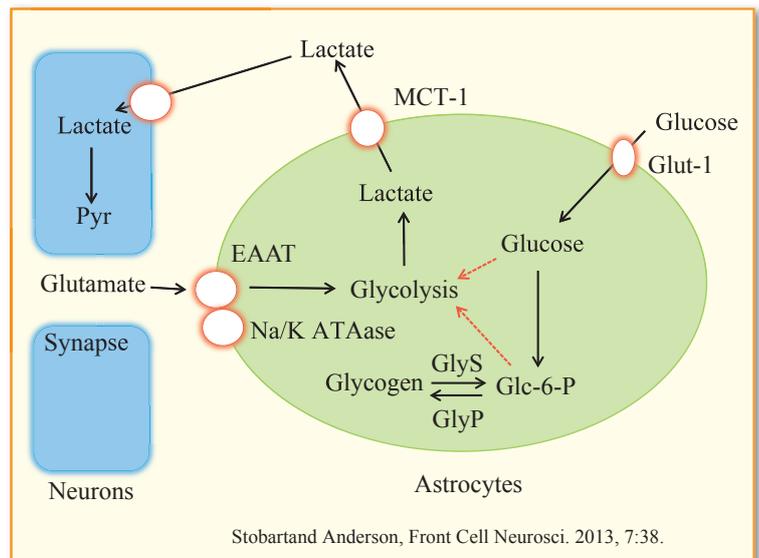


図1. アストロサイトからMCTを介した神経細胞への乳酸の供給

グリア細胞由来神経栄養因子 (GDNF) は、脳虚血による神経細胞障害の回復に貢献すると同時に神経細胞の生存をサポートする因子として知られている。我々は、H/RでのGDNF産生がWKY/Izmに比べSHRSP/Izm由来アストロサイトで有意に低下していることを示した^[4,8] (図3, A,B)。また、我々は、神経細胞

の生存に必須のアミノ酸L-セリン産生がグルタミン酸やSNP刺激で増加・誘導されることを示し (図4A)、さらに、グルタミン酸刺激で誘導されるL-セリン産生がWKY/Izmに比較してSHRSP/Izm由来アストロサイトで有意に低下していることを明らかにした^[4] (図4B)。加えて、神経細胞にアポトーシスを誘導

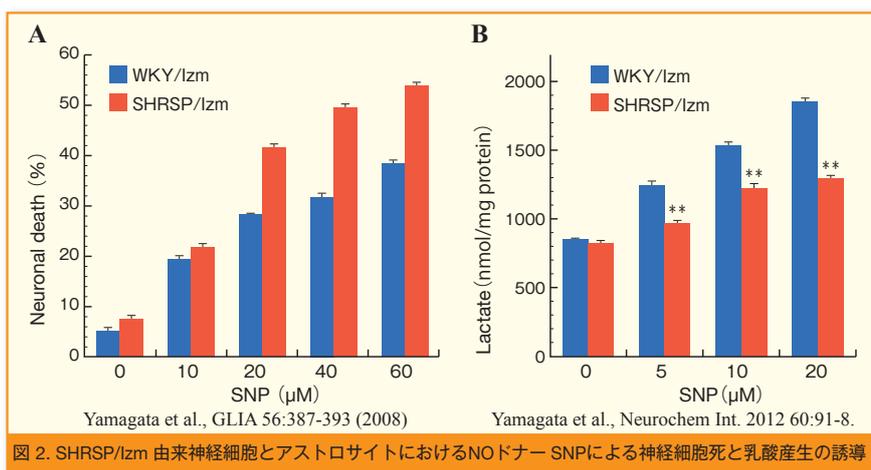


図 2. SHRSP/Izm 由来神経細胞とアストロサイトにおけるNOドナー SNPによる神経細胞死と乳酸産生の誘導

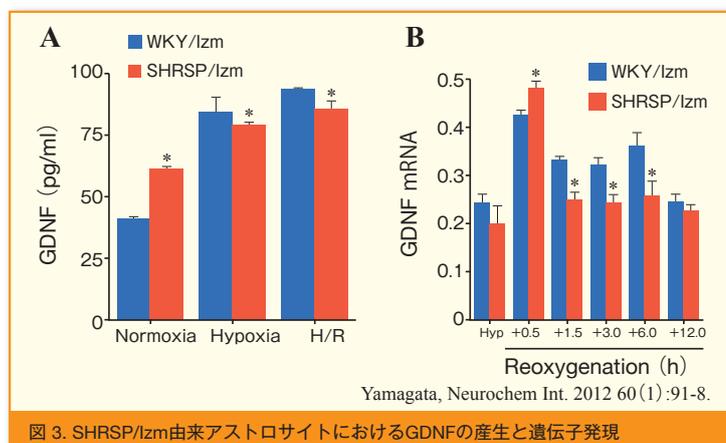


図 3. SHRSP/Izm由来アストロサイトにおけるGDNFの産生と遺伝子発現

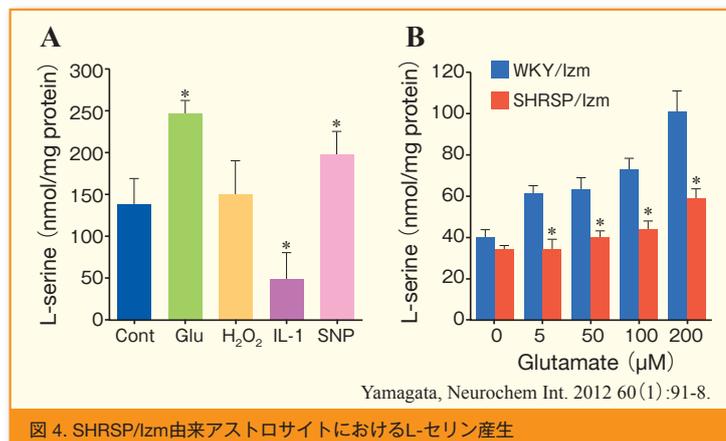


図 4. SHRSP/Izm由来アストロサイトにおけるL-セリン産生

するスフィンゴシン 1-リン酸 (S1P)^[9]や脳浮腫の誘導にかかわる AVP の刺激^[10]で、SHRSP/Izm由来アストロサイトのL-セリン産生や輸送体ASCT1がWKY/Izmに比べ有意に低く、神経細胞へのL-セリンの供給能の低下の可能性を示した。

本稿において、SHRSP/Izm由来アストロサイトの神経細胞へのエネルギー供給能や神経栄養因子がWKY/Izmに比べ減弱していることを記述した。これらアストロサイトの機能低下は、脳卒中発症に関係して神経細胞の生存環境を強く悪化させる可能性が高い。特にSHRSP/Izm由来アストロサイトのWKY/Izmと異なる上述の減弱した細胞特性は、SHRSP/Izmの神経細胞の生存に深く影響することが示唆される。今後、SHRSP/Izm由来のアストロサイトを用いた脳卒中による神経細胞死に関する予防的研究は、益々重要性が高まると思われる。

参 考 文 献

- [1] Gemba T, et al. Neurosci Lett.1992,135:184.
- [2] Tagami, M, et al. Lab Invest.1999,79:609.
- [3] Yamagata K, et al. Neuroscience.2010,170:1.
- [4] Yamagata K. Neurochem Int.2012,60:91.
- [5] Yamagata K, et al. Neurosci Lett.2000,296:113.
- [6] Yamagata K, et al. Glia.2008,56:387.
- [7] Yamagata K, et al. J Neuroinflammation.2017,14:176.
- [8] Yamagata K, et al. Glia. 2002,37:1.
- [9] Yamagata K, et al. Glia. 2003,41:199.
- [10] Yamagata K, et al. Neuroscience.2014,267:277.