

# 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第 号	氏 名	篠 塚 崇 徳
<p>主 論 文 題 名</p> <p>Astrocytic gap junctional networks suppress cellular damage in an <i>in vitro</i> model of ischemia (アストロサイトのギャップ結合ネットワークは<i>in vitro</i>の虚血モデルにおいて細胞傷害を軽減する)</p>			
<p>(内容の要旨)</p> <p>脳虚血は脳血管の梗塞や心筋梗塞によって生じ、血流が完全に消失した脳領域においては数分で浮腫や細胞死を引き起こす。しかしながら現在のところ有効な治療法は血栓溶解剤の投与による血流の改善や低体温療法などに限られており、新たな治療法の確立に向けて虚血傷害の発生機序を明らかにすることは急務の課題の一つである。グリア細胞の一つであるアストロサイトは神経細胞、脳血管と構造的・機能的な相互作用を有し、脳内の血流調整やエネルギー代謝に深く関与していることから、虚血時の病態生理的な変化の発生の鍵を握っていると考えられている。しかしながら、虚血条件下におけるアストロサイトの病態生理的な変化とその役割については未だに議論が分かれている。そこで本研究では、虚血発生直後におけるアストロサイトの病態生理的な変化とそのメカニズムの解明を目指した。まず、脳組織内でのアストロサイトの虚血条件下での病態生理的な変化を評価するために、虚血モデルとして広く用いられている酸素グルコース欠乏法 (Oxygen Glucose Deprivation; OGD) をマウスから調整した急性脳スライスに適用し、そのときの脳組織深部のアストロサイトの細胞内カルシウム濃度の変化を2光子顕微鏡によって観察した。その結果、OGD条件下での病態生理的な応答として、アストロサイトの細胞内カルシウム濃度が細胞ごとに異なるパターンの振動を示した後 (第1相)、同期した上昇 (第2相) を示すことを明らかにした。次に、虚血時におけるアストロサイトの病態生理的な変化のメカニズムを薬物処理によって検討した。その結果、虚血条件下に生じるアストロサイトのカルシウム振動は、グルタミン酸受容体mGluR5やATP受容体P2Rの阻害剤で阻害されなかった。さらに、キレート剤をアストロサイトの細胞内に導入した条件下において、第1相のカルシウム振動が完全に抑えられたものの、第2相が現れるまでの時間への有意な影響がなかった。以上から、アストロサイトに発現するグルタミン酸受容体やATP受容体を介した細胞外伝達は虚血発生直後の病態生理的な変化には関与しないことが示唆された。一方、アストロサイト間に形成されるギャップ結合を阻害した時には、第1相のカルシウム振動に対しては影響がなかったものの、第2相が現れるまでの時間が有意に早まった。この結果から、アストロサイト間のギャップ結合がアストロサイトの病態生理的な変化までの時間を遅らせるという知見を得た。最後に、神経細胞の電位変化との同時記録したところ、第2相におけるアストロサイトのカルシウム上昇が神経細胞の脱分極と同期して生じた。興味深いことに、ギャップ結合阻害剤存在下では、第2相でのアストロサイトのカルシウム上昇と同期したまま神経細胞の脱分極も早く生じた。</p> <p>以上から、虚血発生直後において、アストロサイトのギャップ結合が虚血傷害からアストロサイトとともに神経細胞を保護する可能性が示唆された。</p>			