

要 約

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	飯 泉 琢 矢
主 論 文 題 名 A possible role of microglia-derived nitric oxide by lipopolysaccharide in activation of astroglial pentose-phosphate pathway via the Keap1/Nrf2 system (リポポリサッカリドによるミクログリア由来の一酸化窒素は、アストログリアのペントースリン酸経路をKeap1/Nrf2システムを介して活性化する可能性がある)				
(内容の要旨) Toll-like receptor 4 (TLR4) は脳虚血後の炎症で重要な役割を果たす。脳虚血後に産生される内因性リガンドはTLR4を活性化し、産生されるreactive oxygen species (ROS)、nitric oxide (NO)、炎症性サイトカインは脳虚血後の神経障害を増悪する。アストログリア及びミクログリアはTLR4を発現し、アストログリアはlipopolysaccharide (LPS) によるTLR4活性化により炎症性を示すとの報告もあるが、同時にpentose-phosphate pathway (PPP) が活性化することで脳保護的に働く可能性がある。アストログリアがPPP活性化を介して酸化ストレスを減弱するメカニズムをLPS刺激及び低酸素素を使用し検討した。LPS刺激により培養アストログリアのPPP fluxは約20%上昇し、PPP活性化にnuclear factor-erythroid-2-related factor 2 (Nrf2) の関与がみられた。同時にROS/NOの産生が観察された。通常作成される培養アストログリアには数%のミクログリアの混入がありその影響を検討するため、L-leucine methyl esterを使用しミクログリア除去処理を行った。ミクログリア除去後ではLPS刺激によるPPP fluxの上昇、Nrf2核移行及びROS/NO産生が観察されなかった。 まず、アストログリアのLPS反応性を調べるため、グルタチオン阻害を行った。LPS誘導性ROS産生が再観察され、アストログリアはLPSに反応しROS/NO産生をもたらすが高い除去活性により細胞内で消去すると推測された。次にアストログリアのPPP flux上昇のメカニズムを調べるため、ミクログリア除去前の培養アストログリアでTLR4の下流シグナルであるMAPK/ERK kinaseを阻害した。阻害剤であるU0126を使用後、LPS誘導性NO産生は消去され、ROS産生は変わらず観察された。U0126はLPS誘導性PPP活性も除去し、ミクログリア由来のNOがアストログリアのPPPを活性化している可能性が考えられた。NOによるPPP活性化を確認するため、NO donorであるS-nitroso-N-acetyl-DL-penicillamineを使用した。PPP flux上昇、Nrf2核移行が観察され、推論を支持した。また、低酸素素はミクログリア-NO経路とは別経路でアストログリアのPPPを活性化した。Nrf2活性化物質であるスルフォラファン投与によりLPS誘導性ROS/NO産生は消去され、アストログリアの保護作用が確認された。脳虚血後の炎症において、アストログリアはミクログリアと連動し酸化ストレスを減弱することで脳保護的な役割を果たしている可能性がある。				