

小泉修一教授（山梨大・院・医学域・薬理学講座）及び平山友里助教（同 及びリエゾンアカデミー）が、松尾由理講師（北里大学薬学部）、木内博之教授（山梨大・院・医学域・脳外科学講座）らとの共同研究により、虚血耐性がアストロサイト（グリア細胞）の働きにより誘導されることを明らかとしました。本内容は米国の神経科学専門誌（北米神経科学会専門誌 Journal of Neuroscience 誌）に掲載されました。URL: <http://www.jneurosci.org/content/35/9/3794.short>

プレスリリース内容

論文タイトル: Astrocyte-mediated ischemic tolerance.
グリア（アストロサイト）性虚血耐性

一言で： グリア細胞を鍛えると脳卒中に強くなる

概要：脳卒中は本邦の死亡原因の第3位（又は4位）の疾患で、その治療・予防は社会的にも医学的にも大きな問題です。脳は非常に酸素及びグルコース（栄養）要求性の高い臓器で、脳卒中等でこれらの供給が止まる、即ち虚血に陥ると、直ぐにその機能が失われます。しかし脳は、この虚血に対して、抵抗性を獲得する能力、つまり「虚血耐性」を獲得できることが、臨床的にも実験的にもよく知られていました（図1）。軽い脳虚血を経験すると、その後の重篤な脳虚血に対して抵抗性が生じる現象です。これまでの多くの虚血耐性研究は、神経細胞に注目したものでしたが、本研究は、虚血耐性獲得に、「グリア細胞」と呼ばれる近年脳研究で注目されている細胞の働きが必須であることを示したものです。

アストロサイトはグリア細胞の一種で、脳の中では最も多く存在する細胞です。これまで、アストロサイトは神経細胞を物理的に支えたり、老廃物を処理するなど、裏方的な役割を果たす細胞と考えられていましたが、神経活動の制御など、脳の情報処理・発信といった脳の本質的な機能の制御にも大切であることが分かってきました。今回、虚血耐性の獲得においても、アストロサイトが非常に大切な役割を果たしていることが明らかとなりました。具体的には以下です。

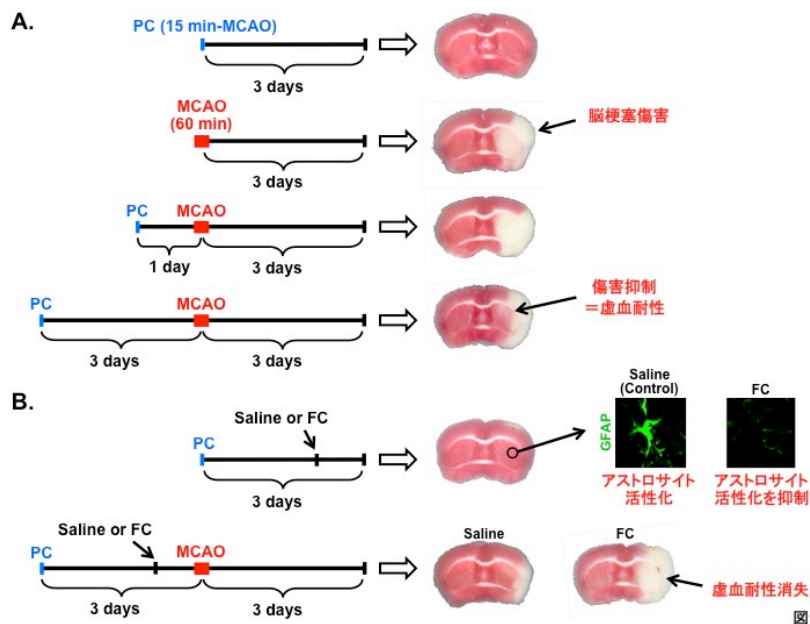


図1 PCにより惹起される虚血耐性現象

- A. 非侵襲虚血（PC、15 分間虚血）では傷害が起きないが、侵襲的虚血（MCAO、60 分虚血）では大きな傷害が認められる（白い部分）。PC を先行させると、MCAO（60 分）による傷害は顕著に抑制される。これが虚血耐性現象である。
- B. PC 単独では傷害は惹起されないが、アストロサイト（GFAP 陽性）が活性化を受ける。このアストロサイトを抑制すると、虚血耐性が消失した。

これまでもアストロサイトは、脳の環境変化が変化すると素早く応答することが知られていました。そこで、神経細胞には殆ど影響しないような軽い脳虚血（プレコンディショニング、PC）をあらかじめマウスに負荷すると、アストロサイトが反応し、反応性アストロサイトという非常に活動性の高い状態に変化します。その後、アストロサイトには P2X7 受容体という蛋白質が発現し、HIF1 α という転写因子を介して種々の脳保護分子が作られることが、脳卒中に強い脳、つまり虚血耐性を獲得するための分子メカニズムであることがわかりました（図2）。アストロサイトによる虚血耐性獲得は、非常に強力、持続的であることも明らかとなりました。アストロサイトを上手に鍛えることができれば、脳卒中に対して抵抗性の高い、強い脳を作ることが期待出来ます。

<コメント・抱負等>

虚血耐性獲得にアストロサイトが非常に重要であること、またその分子メカニズムの一端が明らかとなりました。しかし、何故軽い脳虚血によって、アストロサイトが反応して、強くなるのかは未だよく分かりません。また、虚血耐性獲得のためとはいえ、実際にはヒトに軽い脳虚血を負荷する訳にはいきません。今後の研究によって、アストロサイトを鍛える方法を開発し、

安全かつ簡便に強い脳を作る方法を開発して行きたいと思います。

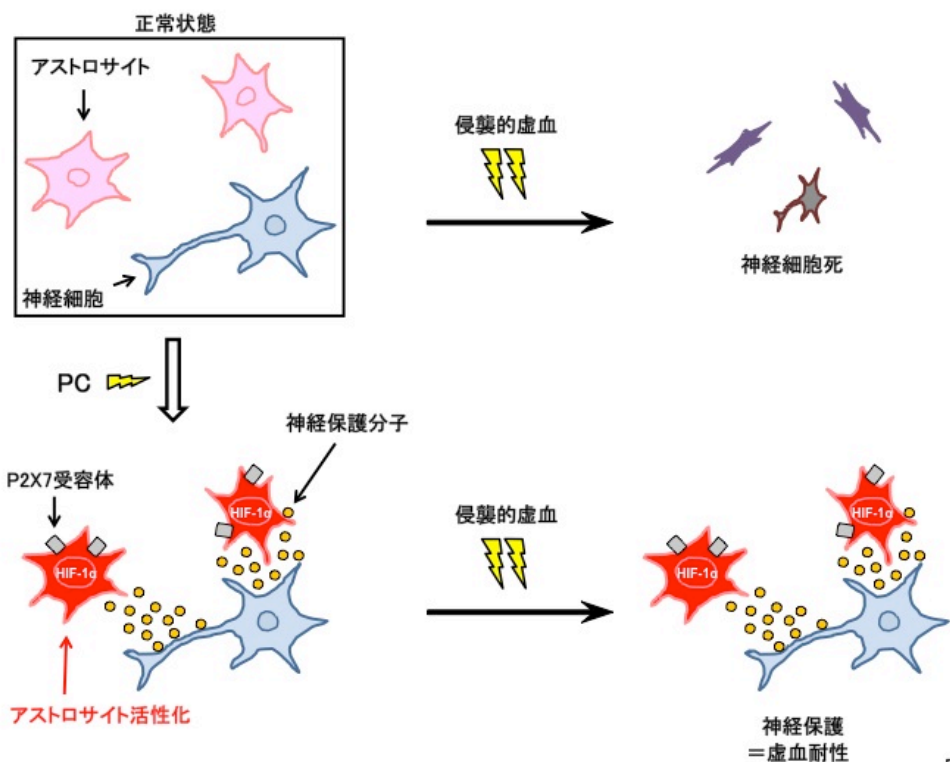


図2.

図2 アストロサイト性虚血耐性の模式図

PCによりアストロサイトが活性化し、P2X7 受容体の発現を誘導させる。これにより、HIF1 α 発現が亢進し、HIF1 α 依存的にエリスロポエチン等の神経保護因子を産生することで、その後の侵襲的虚血（MCAO、60 分）に対する抵抗性が獲得される。

論文情報

Hirayama, Y. Ikeda-Matsuo, Y., Notomi, S., Enaida, H., Kinouchi, H. and *Koizumi, S. (2015) Astrocytes mediate ischemic tolerance in the brain. **J Neurosci**, 35, 3794-3805.

<研究について>

国立大学法人 山梨大学 医学部
薬理学講座 教授 小泉 修一（コイズミ シュウイチ）
TEL : 055-273-9503 FAX : 055-273-6739 携帯電話 : 090-7849-8987
E-mail : skoizumi@yamanashi.ac.jp

<広報に関すること>

国立大学法人 山梨大学

総務部 総務課 広報企画室 広報企画グループ

TEL : 055-220-8006 FAX : 055-220-8799

E-mail : koho@yamanashi.ac.jp