

山梨県若手研究者奨励事業 研究成果概要書

所属機関

東北大学大学院・生命科学研究科

職名・氏名

助教 森澤 陽介



1 研究テーマ

グリア細胞による脳梗塞後の神経機能回復機構の解明

2 研究の目的

脳梗塞とは、脳血流が滞り、脳が壊死する病態であり、成人の死因・後遺症獲得（片麻痺、運動・意識障害、失語など）の主因である。その一方で、治療法は乏しく、唯一神経機能を改善する方法は現状リハビリのみである。これらのことより詳細な病態解明及び治療戦略の開発は急務である。

脳梗塞により死滅した細胞から生じる有害物質や不要神経回路はグリア細胞によって貪食・除去される。この働きは有害物質の拡散を抑制し、梗塞による傷害を抑制すると共に神経回路網の修復、ひいては運動機能等の神経機能の回復に重要な役割を果たすと考えられている。近年我々は、アストロサイトというグリア細胞の一種が、脳梗塞傷害後の組織修復期に、非常に高い貪食性を獲得していることを見出し、この分子機構の一端を明らかにした。しかしながら、当該分子の欠損マウスにおいてもアストロサイトの貪食能を完全に抑制することはできていない。さらに、従来、非貪食性と考えられてきたアストロサイトによる貪食の詳細な分子機構や制御様式については未だ不明な点が多い。

以上の背景から、本研究では、脳梗塞後の神経機能の改善に有効な新規治療戦略を見出すことを目指し、アストロサイトの貪食能を制御する分子およびその制御メカニズムについて解明することを目的とする。

3 研究の方法

脳梗塞モデルにはマウス中大脳動脈閉塞 (MCAO) モデルを用いた。MCAO 傷害後、定量 PCR 法を用いて、貪食関連分子の遺伝子発現解析を行った。

マウス初代培養アストロサイトを作成し、フローサイトメーターおよび、共焦点蛍光顕微鏡を用いて貪食能を定量的に評価した。

4 研究の成果

留意事項

- ① 3 枚程度で作成してください。
- ② 特許の出願中等の理由により、一定期間公表を見合わせる必要がある箇所がある場合であっても、所定の期日までに公表可能な範囲で作成・提出してください。当該箇所については、後日公表可能となった際に追記して再提出してください。

MCAO 後の貪食関連分子発現の経時的変化を、定量 PCR 法を用いて解析したところ、P2X7 受容体発現がアストロサイトの貪食能獲得と相関して上昇していることを見出した。免疫組織染色により活性化アストロサイトにおいて P2X7 受容体発現が亢進していることを確認した。

P2X7 受容体は免疫細胞に多く発現するイオンチャネル型 ATP 受容体である一方で、貪食受容体としての機能が報告されている。P2X7 受容体欠損マウス由来培養アストロサイトの貪食能を野生型と比較したところ、有意に低下していた。さらに P2X7 受容体の強制発現によりアストロサイトの貪食は亢進し、機能欠損体の強制発現は貪食能を抑制した。さらに貪食時の P2X7-GFP 受容体の局在イメージングから、P2X7 受容体は貪食基部へと強く集積してくることを見出した。また、アストロサイトへの P2X7 受容体のアゴニスト処置により貪食能が強く抑制されること、この効果は P2X7 受容体欠損マウス由来アストロサイトでは認めなかった。以上の結果から、アストロサイトの貪食に P2X7 受容体そのものが貪食受容体として機能すること、および ATP-P2X7 受容体シグナルによって貪食能が強く制御されることが明らかになった。

5 今後の展望

本研究では、アストロサイトの貪食能に P2X7 受容体および ATP-P2X7 受容体シグナルが強く関与することを明らかにした。しかしながら、*in vivo* において、脳梗塞傷害後のアストロサイト貪食への P2X7 受容体の関与および、脳梗塞予後への関与が明らかにできていない。P2X7 受容体欠損マウスを用いて、脳梗塞後のアストロサイトの貪食能評価および、運動機能を指標とした神経機能回復への影響を検討する必要がある。さらに、既に報告したアストロサイト貪食に重要な ABCA1 分子と本研究で見出した P2X7 分子のダブルノックアウトマウスを作成し、アストロサイトの貪食を完全に抑制することで、アストロサイト貪食が持つ病態生理的意義の解明に挑戦したい。

6 研究成果の発信方法（予定を含む）

本研究は、2018 年 7 月 1～6 日に開催の第 18 回 World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国立京都国際会館、京都)にて発表予定である。

タイトル「Remodeling the brain after stroke by astrocytic phagocytosis」

著者: 森澤 陽介¹, 小泉 修一²

所属: 東北大院・超回路脳機能、山梨大・薬理

発表形式: ポスター

留意事項

① 3 枚程度で作成してください。

② 特許の出願中等の理由により、一定期間公表を見合わせる必要がある箇所がある場合であっても、所定の期日までに公表可能な範囲で作成・提出してください。当該箇所については、後日公表可能となった際に追記して再提出してください。