

[最近のトピックス]

神経性疾患におけるPannexin, P2Y受容体の関与

郷 賢治¹⁾, 照光 真¹⁾, 谷村 明彦²⁾

1) 北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系歯科麻酔科学分野

2) 北海道医療大学歯学部口腔生物学系薬理学分野

近年、中枢神経の信号処理に関する細胞として、神経細胞だけでなく、神経細胞を取り囲むグリア細胞の機能が注目されている。特に、グリア細胞のひとつであるアストロサイトが、神経細胞の興奮性やシナプスの可塑性の調節に積極的に関与していることが明らかになりつつある。アストロサイトは神経細胞とは異なり、電気的なシグナル伝達に直接関わらない非興奮性細胞であり、グルタミン酸やATPなどのグリオトランスミッターを介して神経細胞や周囲のアストロサイトに影響を及ぼしている。特にアストロサイト同士の情報伝達には、ATPによるP2Y受容体の活性化とそれによる小胞体からのCa²⁺放出が関与すると考えられている。

てんかんや脳梗塞などの病態下では、損傷部位近傍のアストロサイトが細胞骨格タンパク質 (GFAP) の顕著な増大や細胞肥大化などの形態変化を伴う遺伝子発現変動をおこし反応性アストロサイトへと分化する。てんかん性海馬アストロサイトは、活動電位に依存しない一過性のCa²⁺上昇を起こすことが知られており、このCa²⁺上昇のピークに達する時間が通常の上昇パターン (fast transients; FT) に比べて遅い特徴的なパターン (slow transients; ST) が観察されると報告されている。

Wellmannらは、海馬スライスを用いた実験においてアストロサイト自体が放出するプリン作動性シグナルが、他のアストロサイトのP2Y1受容体 (P2Y1R) を活性化しST発生させることを報告している。この実験では、キンドリングラット (脳に電気刺激装置を埋め込み脳波の誘導を行い、けいれんを誘発させたラット) 群のST頻度が、コントロール群に比べ高く、Ca²⁺依存的なアストロサイトの興奮が増加していることと、さらにP2Y1RアンタゴニストMRS2179が、キンドルラット群のSTの頻度と割合を減少させることによってアストロサイトのCa²⁺振動の持続時間を正常化させることを確認した。

またWellmannらはパネキシン1ヘミチャネル (Pannx1HC) 遮断はキンドリングラットのSTの割合と頻度を減少させることを確認した。興味深いことにコントロール群ではPannx1HC阻害によるCa²⁺シグナルに影響を与えなかったことから、ST発生にPannx1HCが関与するのはてんかん状態でのみであることが示唆される。またP2Y1RおよびPannx1HC阻害実験では両者ともST頻度を減少させ、キンドリング群のFT/STバランスを回復させる同

様のCa²⁺シグナルのパターンを示した。

これらの結果によりてんかん病態時にPannx1HCの過剰発現がATP等のグリオトランスミッター放出を媒介しP2Y1Rを活性化する可能性が高いことを示し、てんかん等の病態はFT/STの不均衡が原因であると示唆した。しかし、Pannx1HCを介したATPの放出とその調整の正確なメカニズムは明らかとなっていない。また正常アストロサイトのST生成にPannx1HCまたはP2Y1Rの関与が薄いいため、てんかん組織がアストロサイトへ機能障害によりどのようなシグナルを発してPannx1HCおよびP2Y1Rに影響を与えているか、その関連性は検討を重ねていく必要がある。

・ Wellmann, M., Álvarez-Ferradas, C., Maturana, C. J., Sáez, J. C., & Bonansco, C. (2018). Astroglial Ca²⁺-dependent hyperexcitability requires p2y1 purinergic receptors and pannexin-1 channel activation in a chronic model of epilepsy. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12 (November), 1–12.

・ Kim, S. K., Hayashi, H., Ishikawa, T., Shibata, K., Shigetomi, E., Shinozaki, Y., ... Nabekura, J. (2016). Cortical astrocytes rewire somatosensory cortical circuits for peripheral neuropathic pain. *Journal of Clinical Investigation*, 126(5), 1983–1997.

・ Allen, N. J., & Barres, B. A. (2009). Neuroscience : Glia – more than just brain glue. *Nature*, 457 (7230), 675–677.

・ Kim, S. K., Hayashi, H., Ishikawa, T., Shibata, K., Shigetomi, E., Shinozaki, Y., ... Nabekura, J. (2016). Cortical astrocytes rewire somatosensory cortical circuits for peripheral neuropathic pain. *Journal of Clinical Investigation*, 126(5), 1983–1997.

・ Allen, N. J., & Barres, B. A. (2009). Neuroscience : Glia – more than just brain glue. *Nature*, 457 (7230), 675–677.

・ Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Steven A. Siegelbaum, Thomas M. Jessell, A. J. Hudspeth, 金澤一郎, 宮下保司 “カandel神経科学PRINCIPLES OF NEURAL SCIENCE 5th Edition” メディカル・サイエンス・インターナショナル (東京)

・ 金丸和典 “カルシウムイメージングによるアストロサイト機能解析” 日本薬理誌2018年151巻5号p. 206–212