

次の研究内容が平成 19 年 4 月 5 日 Nature 電子版に掲載されました。

UDP acting at P2Y6 receptors is a mediator of microglial phagocytosis

概 要

ミクログリアに発現する P2Y6 という受容体タンパクが UDP という生体内物質で刺激され、ミクログリアの貪食作用を活性化することを *in vitro* のみならず *in vivo* でも明らかにしました。カイニン酸というけいれん誘発毒物をラット腹腔内に投与すると神経細胞死が引き起こされますが、この時ミクログリアは活性化型へ変化し、P2Y6 受容体の発現を増加し、神経細胞の一部を貪食していました。このような液性因子が貪食作用を増強するという事実は類を見ない新しい発見です。

背 景

ミクログリアが脳内シナプス機能や痛みに重要な働きをすることは、これまでに私たちの研究 (Nature, 2003; Nature, 2005) も含めて明らかにされてきましたが、ミクログリアのもう一つの大切な役割である「脳内のお掃除屋さん」については不明の部分が多く、ミクログリアがどのように活性化されて貪食作用を発揮するのかはよく分かっておりませんでした。今回の発見により、液性因子である UDP により P2Y6 受容体を介してミクログリアの貪食作用が明らかになり、これまでと全く異なる貪食作用誘発メカニズムが提示されました。これまでの貪食作用は、細胞断片に付着する「食べて下さいシグナル(eat-me signal)」を貪食細胞が確認して、そのものを貪食するという図式でした。

内 容

ミクログリアに P2Y6 受容体が発現していることを免疫組織学的、薬理学的手法によりあきらかにしました。次いで、その P2Y6 受容体を選択的アゴニスト UDP で刺激すると、細胞内カルシウムの上昇と共に、ミクログリアの貪食能が飛躍的に増強されました (*in vitro*)。丸ごとの動物を使った実験では、けいれん誘発物質のカイニン酸をラットの腹腔内に投与して、海馬領域での神経細胞死を確認しました (*in vivo*)。その標本では、ミクログリアが高度に活性化され、また P2Y6 受容体の発現が非常に高まっていました。また、ミクログリアが神経細胞の一部を貪食している様子も観察されました。さらに、こういったミクログリアの刺激を引き起こす UDP が、カイニン酸により放出されることを、*in vitro* でも *in vivo* でも証明することができました。

神経細胞が重大な損傷を受けると、傷口から細胞内の危険な物質 (タンパク分解酵素や興奮性神経伝達物質など) をどんどん垂れ流してしまいますので、非常に危険です。また、いつまでもこのような細胞をほったらかすと、神経回路網を新たに構築することもできません。そこで、ミクログリアは現場に駆けつけ、この細胞は殺してしまって食べた方が良かろうと判断して貪食するわけですが、そのきっかけを UDP という物質が与えている可能性が非常に高いです。UDP は、健康な細胞からは放出されることはなく、一方、死につつある細胞からはどんどん出てきます。分かりやすいイメージですと、例えば、どんなに補修してももう人が住めない家をほったらかしてしまうと危険だし不衛生で、みんなの迷惑ですが、解体業者がそれらをきれいに整理して、更地にしてしまうと、そこにすばらしい家を新しく建てることができ、周囲の安全や環境維持に役立ちますでしょう。この解体業者さんの役割をミクログリアが担っています。彼らを指導する立場が UDP であろうということです。

効 果

脳内傷害部位では機能を保全あるいは修復するために、残った神経細胞により新たに神経回路網が形成されたりしますが、この反応をスムーズに引き起こすためには、傷害部位の遅滞無い整理整頓が必要です。ミクログリアがせっせとお掃除をしなければならないのですが、なにがそれを叱咤激励するのがこれまでよく分かっていませんでした。今回の研究により、UDP と P2Y6 受容体がその役割を担い、脳機能の恒常性維持に役立つと考えられます。

今後の展開

ミクログリアや P2Y6 受容体を基盤とした医薬品はアルツハイマー病や傷害後の脳機能改善に役立つものと考えられます。

【お問い合わせ】

薬学研究院教授 井上 和秀
携帯電話 090-9360-3305
Mail: inoue@phar.kyushu-u.ac.jp
電話: 092-642-4729
FAX: 092-642-4729

追伸：本研究内容が NHK 全国ネット（平成 19 年 4 月 5 日）で放映されました。また、毎日新聞（平成 19 年 4 月 5 日朝刊）、読売新聞（平成 19 年 4 月 5 日夕刊）、日本経済産業新聞（平成 19 年 4 月 5 日朝刊）の全国版でも紹介されました。さらに、共同通信社が発信して下さり、西日本新聞、東京新聞、京都新聞、神戸新聞、茨城新聞、北海道新聞など多くの地方新聞でも紹介されました。