

「血液脳関門バリア機能へのアストロサイト形態変化の影響」

研究者名:片山 貴博

所属・役職:北海道大学大学院薬学研究院・助教

共同研究者:なし

番号:
T-1-46

研究分野

神経薬理学
分子薬理学

研究キーワード

血液脳関門、
アストロサイト、脳浮腫

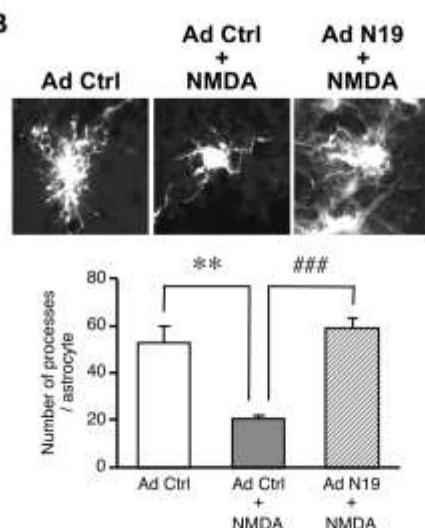
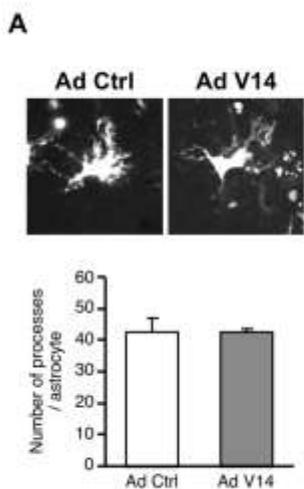
背景・目的

血液脳関門は、脳微小血管内皮細胞により形成される生理的バリアであり、脳への物質移行を制限している。内皮細胞の周囲を取り巻くアストロサイトのバリア機能調節への関与をアストロサイト形態変化という切り口から検討することを目的として、まずは個体レベルでのアストロサイト形態制御に関する検討を行った。

研究の成果

神經-アストロサイト共培養細胞を用いた検討において既にアストロサイトの突起を退縮させることを明らかにしている常時活性化型RhoA発現アデノウイルスベクター(Ad V14)を局所脳内に投与し、共発現するGFPタンパクで可視化して蛍光顕微鏡下で突起数を計数したが、海馬や大脳皮質のアストロサイト、および小脳のバーグマングリアの突起数に変化は認められなかった(図A)。蛍光顕微鏡下での観察では検出が難しい微細な形態変化が誘導されている可能性も考え、Ad V14投与後に、静脈内に投与したエバンスブルーの脳内への透過性を検討したが、対照群と比較して、エバンスブルー透過性に変化は認められなかった。一方、細胞での検討において、神經細胞傷害時のアストロサイト突起退縮がドミナントネガティブ型RhoA発現アデノウイルスベクター(Ad N19)の感染により抑制されることが示された。そこで同様の効果が個体レベルでも観察されるかどうかを検討したところ、Ad N19は海馬内へのNMDA局所投与により誘発されるアストロサイトの突起退縮を完全に抑制した(図B)。

本研究において、Ad V14による個体レベルでのアストロサイトの形態制御については確認できなかった。一方で、Ad N19は、神經細胞傷害時のアストロサイトの形態を制御できる有用なツールであることが示唆された。今後は、脳虚血や頭部外傷、神經変性疾患のモデル動物を用いて、これらの病態時に認められるアストロサイトの形態変化や血液脳関門の破綻へのAd N19の効果を検討することで、そのさらなる有用性について検討する予定である。



(A) Ad V14海馬内局所投与がアストロサイトの形態に及ぼす影響

(B) NMDAの海馬内局所投与によつて惹起されるアストロサイト形態変化に対するAd N19同時投与の効果

アデノウイルスベクターは、単独あるいはNMDAと一緒に投与した。写真はアデノウイルス感染アストロサイトのAcGFP蛍光像。グラフは1アストロサイトあたりの突起数を示している。

** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

将来展望