

グリア細胞の新しい役割 - “Eat-me-signal” UDPとミクログリアの貪食作用-

小泉修一（山梨大学・医学部・薬理）

グリア細胞の新しい役割が次々と明らかにされている。グリア細胞は神経細胞の機能と実にダイナミックにリンクして、脳機能を制御している。グリア細胞が放出する所謂『グリア伝達物質』が、神経細胞とのコミュニケーションに重要な役割を果たすが、細胞外の ATP 及び各種ヌクレオチドはグリア伝達物質として中心的な役割を果たしている。例えば、アストロサイトによるシナプス伝達制御、ミクログリアによる痛覚伝達の制御、さらにミクログリアによる傷害細胞除去等、脳の情報処理、発信さらに恒常性の維持等、多くは ATP 類縁化合物とその特異的受容体 P2 受容体とグリア細胞により制御されている。細胞外ヌクレオチドとグリア-神経細胞連関について、ミクログリアの貪食能との関係を中心に紹介する。

神経細胞が損傷すると、その周辺部位に活性化したミクログリアの集積が認められるが、これは細胞内 ATP が漏出し、これが化学誘引物質としてミクログリアの P2Y₁₂ 受容体を介した化学走性を誘発すること（J. Neurosci., 2001）に起因している。集合したミクログリアは、神経細胞が修復不可能であると判断すると、その細胞や残片を貪食作用によって脳内から除去し、脳内環境を整える。しかし、これまでミクログリアが神経細胞のダメージの程度をどの様に見分け、またどの様なシグナルで貪食を開始するのかよくわかっていなかった。今回我々は、ラットの海馬神経細胞を kainic acid(KA)で傷害すると、ATP だけでなく UDP (uridine 5'-diphosphate) が放出されることを *in vivo* 及び *in vivo* の実験系で明らかとした。また傷害された海馬 CA3 領域では、UDP の特異的受容体『P2Y₆ 受容体』の発現がミクログリア特異的に亢進していた。ミクログリアを UDP で刺激すると、P2Y₆ 受容体依存的にミクログリアの貪食が即時的に開始され、これは傷害された神経細胞から漏れ出た UDP によっても模倣された。ATP も UDP も神経細胞の傷害を周辺細胞に知らせる重要な分子として働き、共にミクログリアのダイナミックな動きを制御している。しかし ATP は化学走性を制御するが貪食能には全く影響せず、逆に UDP は貪食能を亢進させるが化学走性には関与していない。このように、ミクログリアは、細胞外ヌクレオチド ATP 及び UDP をそれぞれ厳密に見分け、それぞれの分子特異的な応答を呈することにより、病態時の脳機能を極めて巧妙に制御していることが明らかとなった。