

30Q-am07

ラット脳および培養アストロサイトのケモカイン産生に対するエンドセリンの作用

○小山 豊¹, 馬場 明道², 松田 敏夫^{2,3} (大阪大谷大薬,²阪大院薬,³阪大院医、子どものこころの分子統御機構研究セ)

ケモカインは G タンパク共役型受容体を介して、血球の遊走を惹起するペプチド性リガンドの総称である。脳病態時にはケモカイン発現が増加し、これが脳浮腫の発生や神経細胞の損傷に関わることが知られている。中枢神経系の構成細胞の一つであるアストロサイトは、脳傷害部位において種々のケモカインを産生/放出するが、その産生調節機構は明らかでない。脳傷害時に含量が増加するエンドセリン(ET)は、アストロサイトの病態生理反応に関わる因子のひとつである。今回、我々はETのケモカイン産生に対する作用を、ラット脳および培養アストロサイトにおいて検討した。【方法】培養アストロサイトは生後0~2日齢のWistar系ラット大脳皮質より調製した。ラット脳室内へのETアゴニスト持続投与はミニ浸透圧ポンプを用い行なった。ケモカインのmRNA量はquantitative RT-PCR法により定量した。【結果】ET-1(100nM)は培養アストロサイトに対し、MCP-1およびCINC-1のmRNA発現および細胞外への遊離を促進したが、RANTESおよびSDF-1のmRNA発現には影響しなかった。一方、fractalkineのmRNA発現はET-1により減少した。ET-1による培養アストロサイトのMCP-1およびCINC-1産生は、特異的ET_B受容体遮断薬BQ788で阻害された。選択的ET_B刺激薬Ala-ET-1(500pmole/day)を7日間脳室内へ持続投与したラットの大脳では、MCP-1およびCINC-1 mRNA量の増加が観察された。免疫組織化学的検討は、これらの脳部位ではMCP-1およびCINC-1免疫反応性がGFAP陽性アストロサイトより生じていること示した。【考察】以上の結果は、脳傷害時に見られるアストロサイトでのMCP-1およびCINC-1産生は、ET-1により促進されることを示唆する。