

神経性ネクロシスの保護に働く細胞死モードスイッチ**Protection of Neuronal Necrosis through Cell Death Mode Switch**藤田 亮介¹, 植田 弘師¹ (¹長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・分子薬理学分野)

脳卒中では、急性期の傷害中心部位でのネクロシスと、その周辺部位での遅延的なアポトーシスによる複合的な神経細胞死が引き起こされる。アポトーシスについては、これまでの多くの研究からその分子基盤が明らかになっているが、一方のネクロシスについては殆ど解明が進んでいない。我々は神経細胞に持続的な無血清飢餓ストレスを暴露する一連の研究結果から、ストレス下では、グルコーストランスポーター(GLUT1/4)の細胞膜へのトランスポレーションが減少し、細胞内 ATP レベルが急激に低下する事でネクロシスが誘導される事を見いだした。この系に対して細胞内 ATP 量の維持を目的にピルビン酸の処置を行ったところネクロシスは抑制された。一方で興味深い事に、高グルコース処置では、一過性にネクロシスが抑制されたが、アポトーシスへの細胞死モードスイッチが誘導された。この結果は、細胞内 ATP レベルで調節されていると考えられてきたネクロシスとアポトーシスがそれぞれ独立したメカニズムによって制御されている事を示唆するものである。高グルコース処置で見られたアポトーシスは、PKC の活性化によって Bax 発現上昇とそれに伴うミトコンドリアからのチトクローム c 遊離およびカスパーゼの活性化を介したものであり、このアポトーシスは神経栄養因子および血清の処置によって抑制された。in vivo の脳虚血時には神経栄養因子の発現上昇が報告されることから、本研究で得られた制御困難であったネクロシスから制御可能なアポトーシスへの細胞死モードスイッチは、新しい治療戦略となりうると思われる。本シンポジウムでは、虚血動物モデルの傷害保護のデータを紹介しながら議論を深めて行きたい。