

27L-pm05

HT22 細胞における GR103691 の細胞死保護作用

○石毛 久美子¹, 平林 美緒子¹, 小菅 康弘¹, 川島 由樹¹, 宮岸 寛子¹,
栗田 将旭¹, 小野 真一¹, 榛葉 繁紀¹, 平 敬宏², 手塚 雅勝¹, 伊藤 芳久¹ (1日本大薬, 2山梨大院)

【目的】我々は、マウス海馬神経細胞由来の HT22 細胞において、ドパミン D3 受容体のアンタゴニストとして市販されている GR103691 (GR) が、虚血-再灌流障害誘発細胞死の *in vitro* モデルである低酸素-再酸素化誘発細胞死を顕著に抑制することを見出した。そこで、その保護作用について詳細に検討した。

【方法】HT22 細胞は、10%ウシ胎児血清を含む Dulbecco's Modified Eagle Medium 中で培養した。細胞死は、LDH release assay または MTT assay により、細胞内活性酸素種 (ROS) の濃度は、H₂DCFDA を用いた蛍光顕微鏡像より評価した。

【結果および考察】HT22 細胞において、18 時間低酸素負荷後 24 時間再酸素化 (H18/R24) すると細胞死が認められたが、この細胞死は、再酸素化直前の GR (0.01 μM~10 μM) の添加により、濃度依存的に抑制され、抑制効果は、3 μM でほぼ最大となった。また、再酸素化 3 時間後に、ROS の顕著な上昇が認められたが、3 μM GR は、ROS 上昇も抑制した。一方、GR と同様に D3 アンタゴニストとして市販されている nafadotoride は、H18/R24 誘発細胞死に対して影響を及ぼさなかった。さらに、GR は、HT22 細胞においては、受容体を介さずグルタチオンを枯渇させ ROS を上昇させて細胞死を誘発することが明らかになっているグルタミン酸による細胞死に対しても抑制作用を示したが、膜脂質過酸化により生じるアルデヒドである 4-ヒドロキシノネナルや小胞体ストレス誘導薬のツニカマイシンにより誘発した細胞死に対しては 10 μM を用いても顕著な影響を及ぼさなかった。以上より、HT22 細胞において、GR は、H/R およびグルタミン酸誘発細胞死を抑制すること、およびその細胞死抑制作用には、D3 受容体は関与せず、細胞死の過程で上昇する ROS の消去作用が深く関与することが明らかとなった。