

28SI-am06

ミクログリアとアストロサイトにおけるヘムオキシゲナーゼ-1 発現制御機構の相違

○園山 裕哉¹, 久恒 昭哲¹, 磯濱 洋一郎¹, 香月 博志¹(¹熊本大院薬)

【目的】ヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1)は、種々のストレス下で発現が誘導される細胞保護因子である。中枢神経系の病態時には脳実質を構成する主要な細胞種いずれにおいても HO-1 の発現誘導が起こり得るが、アストロサイトでの HO-1 の発現増加が神経保護的に働くとされる一方、主としてミクログリアに HO-1 の発現が誘導される脳内出血の病態は HO-1 の欠損によって抑制されることが報告されている。これらの知見は、細胞種特異的な HO-1 の発現制御が神経疾患の治療手段となりうることを示唆している。そこで本研究では、HO-1 の発現制御機構の相違について、アストロサイトとミクログリアとの比較検討を行った。

【方法】マウスミクログリア細胞株 BV-2 およびラット C6 グリオーマ細胞を用いて、HO-1 誘導薬および諸種キナーゼ阻害薬の処置後の HO-1 および転写調節因子 Nrf2 の発現量変化を western blot 法により検討した。また、HO-1 誘導薬および HO 阻害薬 (ZnPPiX) 処置後の細胞生存率の変化を WST assay により検討した。

【結果および考察】Hemin (25 μ M) 処置によって誘導される核内 Nrf2 の増加および HO-1 の増加は、BV-2 細胞においては PI3-kinase を阻害する LY294002 (10 μ M) および wortmannin (100 nM) により抑制され、MEK 阻害薬 PD98059 (20 μ M) では抑制されなかった。逆に、C6 細胞では PD98059 によってのみ Nrf2 および HO-1 の増加が抑制された。一方、Nrf2 を直接活性化する tBHQ (50 μ M) による Nrf2 および HO-1 の増加は、BV-2 細胞と C6 細胞のいずれにおいても上記キナーゼ阻害薬によって抑制されなかった。いずれの細胞においても hemin 毒性は ZnPPiX (0.3 μ M) の共処置によって増強した。以上の結果は、HO-1 発現誘導をもたらす Nrf2 の活性化に至るシグナル伝達経路に細胞種間で相違があることを示唆している。