

30S-am02

鉛による神経細胞死における GluR2 発現減少の関与

○石田 慶士¹, 古武 弥一郎¹, 青木 香織¹, 太田 茂¹(¹広島大院医歯薬保)

【目的】鉛は蓄電池・合金等の原料として幅広く使用されているが、環境中からの鉛の過剰曝露は生体において様々な機能障害を引き起こすことが知られている。代表的な毒性として造血機能障害があり、ヒト赤芽球細胞において 0.1-1 mM でヘモグロビン合成に必要な δ アミノレブリン酸デヒドラターゼを阻害することが報告されている。その他の毒性として神経毒性が知られているが、その詳細なメカニズムは明らかにされていない。そこで本研究では、鉛による神経毒性に、平常時の Ca^{2+} 透過性を決定する AMPA 型グルタミン酸受容体の GluR2 サブユニット発現変動が関与している可能性を考え、検討を行った。【方法】胎生 18 日齢ラット (Slc:Wistar/ST) より調製した大脳皮質初代培養細胞に 5-20 μM の酢酸鉛を 9 日間曝露し、トリパンブルー法 及び LDH 法 により細胞生存率の評価を行った。また、0.1-100 μM の酢酸鉛を 9 日間曝露し、タンパク質の発現を調べた。GluR2 タンパク質の発現変動は特異的抗体を用いた western blotting により評価した。【結果及び考察】5-20 μM の酢酸鉛 9 日間曝露により細胞生存率の低下が認められた。また、同濃度の酢酸鉛曝露 7 日目より GluR2 発現減少が認められた。さらに GluR2 転写促進因子である BDNF を併用曝露することにより GluR2 発現減少の回復と細胞生存率の上昇が認められた。GluR2 サブユニットは AMPA 受容体の Ca^{2+} 透過性決定因子であり、GluR2 を含む AMPA 受容体は通常 Ca^{2+} の細胞内流入を阻害している。GluR2 発現が減少すると GluR2 を含む AMPA 受容体の割合が減少し、 Ca^{2+} 透過性が亢進する結果、神経細胞死が惹起されることが報告されている。以上より、鉛による神経細胞死に GluR2 発現減少が関与している可能性が示唆された。