

GS05-5 脳虚血に伴う TIGAR の発現には活性酸素種とグルコース代謝関連ホルモンが関与する

○孫美玲¹, 李梅¹, 黄巧¹, 韓峰², 顧錦華³, 謝佳明¹, 韓蓉¹, 秦正紅¹, 周智鵬⁴

¹蘇州大薬学院, ²浙江大, ³南通大医学院, ⁴桂林医学院

我々は以前、虚血再灌流時に TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator (TIGAR) が TP-53 非依存的にアップレギュレーションすることを明らかとした。しかし、その制御メカニズムは明らかとなっていない。そこで今回の研究は、虚血時の TIGAR 誘導メカニズムを明らかとすることとする。虚血再灌流の動物・細胞モデルとして、一過性中大脳動脈閉塞再灌流モデル (tMCAO/R) 及び一過性無酸素無糖モデル (OGD/R) を用い、皮質組織、HT22 細胞及び初代培養神経細胞における TIGAR の発現について検討した。tMCAO/R マウスにおいて、血中グルコースレベルは 0.5 時間後をピークに一過性に上昇し、その後低下した。TIGAR の発現量は、グルコースレベルの変化に遅れる形で、顕著に上昇したのち低下した。この TIGAR の発現量の上昇は、インスリン投与による血中グルコースレベルの制御によって消失した。一方、グルコース投与は、TIGAR の発現量に影響を与えなかった。一方、アドレナリンやヒドロコルチゾン、グルカゴンといったホルモンや H₂O₂ の投与は TIGAR の発現量を顕著に上昇させた。転写因子 SP1 は虚血再灌流に伴い誘導されることが知られている。SP1 の抑制およびサイレンシングにより、虚血誘導性の TIGAR の発現量上昇は抑制された。これらの結果より、活性酸素や血中グルコース動態を調節するホルモンなどが虚血再灌流に伴う TIGAR の発現量の上昇に寄与していることが明らかとなった。