

メチル水銀による神経細胞死と TNF 受容体 3 の関わり

○角田 洋平¹, 外山 喬士¹, 星 尚志¹, 永沼 章¹, 黄 基旭¹ (¹東北大院薬)

【目的】最近我々は、マウス神経由来の C17.2 細胞を用いた検討により、メチル水銀によって発現誘導されたオンコスタチン M (サイトカインの一種) が細胞外に放出された後に、TNF 受容体 3 (TNFR3) の細胞外ドメインに結合することで細胞死を誘導することを見出している。しかし、脳内での TNFR3 の役割や、メチル水銀による脳神経障害と TNFR3 の関わりなどはほとんど不明である。そこで本研究では、マウス脳内で TNFR3 を発現している細胞を特定し、また、メチル水銀による神経細胞死と TNFR3 の関わりについて検討した。

【結果・考察】マウス各臓器中に存在する TNFR3 を異なる 2 種類の抗体を用いて調べた結果、腎臓や肝臓、脾臓での発現はほとんど認められず、大脳および小脳において高く発現していた。神経細胞特異的に発現する NeuN と、TNFR3 に対する抗体を用いて共免疫染色を行った結果、TNFR3 は主に神経細胞で発現していた。メチル水銀を皮下投与したマウスの大脳皮質において NeuN 陽性細胞の減少が認められたが、この減少は脳室内に TNFR3 抗体を投与することによって抑制された。このことから、神経細胞で発現する TNFR3 がメチル水銀による脳神経障害に関与する可能性が考えられる。TNFR3 を介した細胞死に関わる下流シグナルとして JNK、NF- κ B (主に RelB) およびミトコンドリアの機能障害が知られている。そこで、C17.2 細胞をメチル水銀で処理した結果、JNK のリン酸化、RelB の核移行およびミトコンドリア膜電位の低下が認められた。一方、TNFR3 発現抑制細胞ではメチル水銀によるミトコンドリア膜電位の低下のみが抑制され、本細胞ではミトコンドリアからの ROS 産生も抑制された。以上のことから、メチル水銀による TNFR3 を介した神経細胞死にミトコンドリアの機能障害に関与する可能性が示唆された。