

脳グリア細胞からの虚血性グルタミン酸放出の新通路の発見 (2006.9)

Liu H, Tashmukhamedov BA, Inoue H, Okada Y, Sabirov RZ:

Roles of two types of anion channels in glutamate release from mouse astrocytes under ischemic or osmotic stress.

Glia (2006) 54, 343-357

グリアはニューロンに構造的・機能的なサポートを与えると共に、他のグリア細胞やニューロンとの間に精巧なネットワークを構築して、双方向的な情報伝達を行っている。このグリアーニューロン間情報伝達には、両細胞から放出されるグルタミン酸やATPが重要な役割を果たしている。今回私達は、虚血時におけるアストロサイトからのグルタミン酸の放出に、マキシアニオンチャンネルがその主たる通路を与えていることをはじめて明らかにした。

マウスアストロサイトには大型単一チャンネルコンダクタンス (約 400 pS) を持ったマキシアニオンチャンネルと中間型単一チャンネルコンダクタンス (数 10 pS) を持った容積感受性・外向整流性 (VSOR) アニオンチャンネルのいずれもが発現しており、それらはそれぞれ虚血刺激と細胞膨張刺激で活性化され、それらのアニオンチャンネルのポアサイズはグルタミン酸のサイズ (有効半径 0.35 nm) より大きく、有意のグルタミン酸透過性 (それぞれ $P_{\text{glutamate}}/P_{\text{Cl}}$ は 0.2 と 0.15) を示した。アストロサイトは虚血刺激に対してグルタミン酸放出応答を示し、マキシアニオンチャンネルのブロッカーは最も強くこれを抑制し、VSOR ブロッカーも弱いながら有意に抑制した。一方、これまでグリアからのグルタミン酸放出に関与すると報告されてきたグルタミン酸コトランスポータ逆回転やギャップジャンクションヘミチャンネルやエクソサイトシスに対するブロッカーは無効であった。またシスチンは添加していないので、シスチン/グルタミン酸交換輸送の関与も除外された。以上の結果より、アストロサイトの虚血性及び細胞膨張性のグルタミン酸放出の通路に主としてマキシアニオンチャンネルが、そしてマイナーながら VSOR アニオンチャンネルも関与することが明らかとなった。

アニオンチャンネルの機能としては、興奮性細胞膜安定化機能と上皮細胞 Cl⁻ 輸送機能が古典的に知られている。近年これらに加えて、細胞容積調節機能、細胞増殖制御機能や細胞死誘導機能が知られるようになった。今回の私達の研究の結果、アニオンチャンネルの機能として、細胞外情報伝達シグナルであるグルタミン酸の放出への関与が新たに加えられた。