

研究種目：特定領域研究  
研究期間：2006年度～2010年度  
課題番号：18077011  
研究課題名（和文）ATP センサーP2 受容体-メカノセンサー相互作用による情報制御に関する研究  
研究課題名（英文）Information processing mediated by ATP- and mechano-sensors

研究代表者 小泉 修一 (KOIZUMI SCHUICHI)

山梨大学・大学院医学工学総合研究部・教授  
研究者番号：10280752

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経化学・神経薬理学

キーワード：ミクログリア、食食センサー、P2 受容体、脳傷害、サイトカイン

### 1. 研究計画の概要

ミクログリアは脳内免疫担当細胞であり、様々な脳内環境の変化を感知し、応答することにより、脳内の恒常性を保っている。細胞外 ATP 等ヌクレオチドは、脳内の細胞間コミュニケーションの手段として良く使われる液性因子であり、ミクログリアはこれらを ATP センサー (P2 受容体) により感知し、モーダルシフトすることにより様々な環境変化に対応する。傷害時の脳内環境変化ミクログリアの応答性変化について、特に UDP センサー-P2Y6 受容体 (食食センサー) に注目して解析を行った。ミクログリアは傷害時に、ATP センサー-P2Y12 受容体により ATP を感知し、傷害部位に遊走するが、傷害細胞がすでに修復不可能であると、P2Y6 受容体を発現亢進させる。この P2Y6 受容体は食食センサーとして機能し、傷害細胞を食食により脳内から除去することを明らかとする。また、この P2Y6 受容体の発現亢進 (食食性獲得へのモーダルシフト) には、TGF $\beta$ 1 が重要であることを明らかとする。

### 2. 研究の進捗状況

ミクログリアは傷害神経細胞から放出される ATP をセンスして傷害部位に集合し、分裂し、ニューロンの修復に努める。この際、ミクログリア ATP センサー-P2Y12 受容体が中心的な役割を果たす (Honda et al., J. Neurosci. 2001)。本研究ニヨリ、傷害されたニューロンは、ATP だけでなくピリミジンヌクレオチドである UTP を大量に放出していることが明らかとなった。この UTP は放出後速やかに細胞外ヌクレオチダーゼで分解され

UDP となった。ミクログリアは UDP をセンスする P2Y6 を発現しており、これはニューロンが傷害されると発現が亢進することが明らかとなった。傷害部位に集合したミクログリアは、UDP を P2Y6 受容体によりセンスすることにより、食食性のスイッチが入ることが明らかとなった。ミクログリアはニューロンの修復に努めるだけではなく、既に傷害され、修復が不可能となったニューロン及び細胞破片については、それを食食作用によって脳内から取り除いている可能性が示唆された。P2Y6 受容体自身は、食食を引き起こす実行分子では無く、そのスイッチであった。さらに、静止型ミクログリアには殆ど認められない P2Y6 受容体が、活性型ミクログリア特異的に亢進するメカニズムに、TGF- $\beta$  が関与していることを見出した。以上、TGF- $\beta$ 1 がヌクレオチドセンサー-P2Y6 受容体の発現調節に重要であることを明らかとした。また、KA により傷害を受けた神経細胞は、神経細胞-グリア細胞連関による複数の段階を経た後、TGF- $\beta$ 1-P2Y6 受容体系を亢進させ、ミクログリアの食食性を誘発することが示唆された。

### 3. 現在までの達成度

①当初の研究以上に進展している。

(理由)

ミクログリアの食食センサーの分子実態 (P2Y6 受容体) を明らかにすることができた。さらに、この食食センサーを発現させることにより、ミクログリアは遊走性から食食性へモーダルシフトを起こすことを明らかにすることができた。ミクログリアはこのような変化により、傷害脳を感知し、その後の脳機能に大きな影響を与えていることが

予想される。

#### 4. 今後の研究の推進方策

- (1)他のATPセンサー (P2Y2受容体等)とP2Y6受容体との相互作用によるミクログリアの変身様式を解明する。
- (2)(1)の分子メカニズムを解明する。
- (3)P2Y6受容体発現亢進の、細胞内分子メカニズムを明らかにする。
- (4)P2Y6受容体と他のATPセンサー及びメカノセンサー間相互作用による、傷害脳感知機能の変化が、その後の脳機能(神経細胞の傷害程度)に与える影響を明らかにする。
- (5)食食を実行するメカノセンサーの分子実態を解明する。

#### 5. 代表的な研究成果

[雑誌論文] (計5件)

1. Shinozaki, Y., Sumitomo, K., Tsuda, M., Koizumi, S., Inoue, K. and Torimitsu, K. Direct observation of ATP-induced conformational changes in single P2X<sub>4</sub> receptors, PLoS Biology, 査読有, in press.
2. Fujishita, K., Ozawa, T., Shibata, K., Tanabe, S., Sato, Y., Hisamoto, M., Okuda, T. and Koizumi, S. Grape seed extract (GSE) acting on astrocytes, reveals its neuronal protection against oxidative stress via interleukin-6-mediated mechanisms. Cell Mol Neurobiol., 査読有, in press.
3. 小泉修一、井上和秀,脳内グリア細胞におけるATPセンサーを介した情報伝達、生化学、査読有,81, 35-38 (2009)
4. 小泉修一、藤下加代子、アストロサイトを介したニューロン・アストロサイト相互調節、Brain and Nerve, 査読無,56, 707-715 (2007)
5. Koizumi, S., Shigemoto-Mogami, Y., Nasu-Tada, K., Shinozaki, Y., Ohsawa, K., Tsuda, M., Joshi, B.V., Jacobson, K.A., Kohsaka, S. and Inoue, K. Nature, 査読有,446, 1091-1095 (2007).

[学会発表] (計15件)

1. Shibata, K., Sugawara, K., Fujishita, K. Ozawa, T. Matsukawa, T., Suzuki, T. and Koizumi, S. Analgesic effect of Bushimatsu on neuropathic pain. 日本薬理学会、2009年3月17日、横浜
2. Ozawa, T., Fujishita, K., Shibata, K and Koizumi, S. Antidepressants increase BDNF in astrocytes. 日本薬理学会、2009年3月16日、横浜
3. Tanaka, Y., Fujishita, K. and Koizumi, S. Microglial proliferation mediated by P2Y<sub>2</sub> receptors after kainate-induced neuronal injury. 日本薬理学会、2009年3月17日、横浜
4. Fujishita, K., Nakao, A., Koizumi, S. Mechanisms underlying upregulation of P2Y<sub>6</sub> receptors in microglia in kainate-induced injury model. 日本薬理学会、2009年3月16日、横浜
5. Koizumi, S., Fujishita, K. Glial function and

ischemic brain injury. 日本薬理学会、2009年3月18日、横浜

6. 小泉修一グリア細胞による脳機能の制御、山梨神経科学研究会、2008年11月25日、山梨
7. Fujishita, K., Sueishi, K., Takata, F., Kataoka, Y., and Koizumi, S. Astrocyte-to-pericyte communication mediated by ATP. Society for Neuroscience, Washington DC, 2008年11月16日
8. 小泉修一、藤下加代子、アストロサイトのATP情報発信、岡崎生理研研究会、2008年9月4日、岡崎市
9. 藤下加代子、中尾篤人、小泉修一ミクログリアP2Y<sub>6</sub>受容体発現亢進の分子メカニズム、グリア研究会、2008年11月8日、東京
10. Koizumi, S. Extracellular nucleotides regulate two different microglial functions, i.e., phagocytosis and chemotaxis. OIST シンポジウム、2008年4月18日、沖縄
11. Koizumi, S., Shigemoto-Mogami, Y., Shinozaki, Y., Ohsawa, K., Tsuda, M., Jacobson, K., Kohsaka, S. and Inoue, K. The “eat-me signal UDP” and microglial phagocytosis mediated by P2Y<sub>6</sub> receptors. 日米グリアシンポジウム、2008年3月17-19日、Philadelphia
12. Koizumi, S., Shigemoto-Mogami, Y., Shinozaki, Y., Ohsawa, K., Tsuda, M., Jacobson, K., Kohsaka, S. and Inoue, K. The “eat-me signal UDP” and microglial phagocytosis. 日本薬理学会 (シンポジウム) 2008年3月17日、横浜
13. Koizumi, S., Shigemoto-Mogami, Y., Shinozaki, Y., Ohsawa, K., Tsuda, M., Jacobson, K., Kohsaka, S. and Inoue, K. 細胞外ヌクレオチドセンサーP2Y<sub>6</sub>受容体とミクログリアの食食、日本生化学・分子生物学合同大会 (シンポジウム) 2007年12月11日、横浜
14. Koizumi, S., Shigemoto-Mogami, Y., Shinozaki, Y., Ohsawa, K., Tsuda, M., Jacobson, K., Kohsaka, S. and Inoue, K. UDP acting at P2Y<sub>6</sub> receptors is a mediator of microglial phagocytosis. Society for Neuroscience, 2007年11月8日, San Diego,
15. 小泉修一、重本由香里、多田 薫、篠崎陽一、大澤圭子、津田誠、高坂新一、井上和秀、 “Eat-me-signal” UDP とミクログリアの食食作用、第4回GPCR研究会 (シンポジウム)、2007年5月11日、山梨

[図書] (計2件)

1. 小泉 修一、ニューサイエンス社、ATPを介したグリア・ニューロン相互作用、細胞、2008年、12(142)-16(146)
  2. 小泉修一、井上和秀、北隆館、ニューロン・ミクログリア相互作用、BioClinica, 2008年、97-102
- [その他]  
ホームページ  
[http://www.med.yamanashi.ac.jp/clinical\\_basics/c/pharmacology/](http://www.med.yamanashi.ac.jp/clinical_basics/c/pharmacology/)