

128	グルタミン合成酵素を起点としたてんかんの発症機序	岸川 咲吏
-----	--------------------------	-------

【目的】 アストロサイトは脳細胞で唯一グルタミン合成酵素（Glutamine synthetase : GS）を発現し、GS を介して神経伝達物質ではあるが神経毒性をもつグルタミン酸を無害なグルタミンに変換する機能を有している。しかし、何らかの原因でGSの発現が減少すると、細胞間隙にグルタミン酸が過剰に蓄積する。てんかん患者ではグルタミン酸が過剰に蓄積したため神経細胞の過度な興奮が起きていると考えられている。近年、脳細胞以外の細胞でGSの発現が減少する原因として、オートファジーの亢進が報告された。しかし、アストロサイトのGSの発現を制御する分解系の有無については報告がない。我々は準備実験においてプロテアソーム阻害剤であり、オートファジーを誘導する作用をもつMG132を培養アストロサイトに添加したところ時間依存的にGSの発現が減少するという結果を得た。そこで、本研究課題ではオートファジーの活性化がGSの発現やアストロサイトの機能に与える影響、そしてアストロサイトのGSの分解経路について明らかにする。

【方法】 本研究では、オートファジーの活性化がアストロサイトのGSの発現や機能に与える影響とGSの分解経路を調べるために、胎生ラットの大脳皮質由来の培養アストロサイトを用いて以下の検討を行った。1. MG132を培養アストロサイトに経時的に添加し、GSとオートファジーマーカーであるLC3の発現変化についてウエスタンブロット法を用いて解析を行った。2. 培養アストロサイトにMG132とオートファジー阻害剤を添加し、MG132によるGSの発現低下からの回復の程度について調べた。3. 2.の実験におけるアストロサイトの細胞形態の変化について観察した。

【結果】 本研究の結果、1. MG132を添加したことでオートファジー活性化の指標であるLC3-2/LC3-1は有意に増加した。しかし、2. MG132添加によるGSの発現減少を回復するためにオートファジー阻害剤を添加しても、GSの発現低下は回復しなかった。さらに、3. MG132を添加したアストロサイトでは細胞萎縮や細胞死などが観察された。形態回復を目的にMG132にオートファジー阻害剤を添加しても、細胞は縮小したままであった。

GSの発現減少によるてんかんの発症

