

論 文 内 容 要 旨

副腎髄質における P2X₄ 受容体を介した BDNF の発
現と TrkB の役割

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

環境病理学講座 杉山弘起

(指導：槻木恵一教授)

論文内容要旨

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) は主として中枢神経で発現し、tyrosine receptor kinase B (TrkB)と結合することで、細胞の成長分化や侵襲からの防御などの重要な生体反応を誘導することが知られている。また、近年の研究では BDNF と TrkB は中枢神経のみならず末梢組織においても発現が確認されている。しかし、末梢組織における BDNF と TrkB の相互作用については不明な点が多い。著者らはストレス負荷と関連し唾液腺に BDNF の発現が生じることを報告し、その標的臓器が副腎髄質である可能性を示してきた。さらに、末梢組織における BDNF と TrkB に着目し、副腎髄質クロマフィン細胞由来の PC12 細胞が BDNF の刺激によってカテコールアミンを放出することを報告し、急性拘束ストレスを 60 分負荷したラットの副腎髄質細胞で TrkB が発現することを確認した。しかし、ラット副腎髄質に発現した TrkB の役割については検討がなされていない。

そこで本研究は、ストレス 60 分負荷後に副腎髄質に発現する TrkB の役割、及び BDNF の発現とその局在を解析し、ストレス負荷時の副腎における BDNF-TrkB 相互作用について検討した。さらに、副腎における BDNF の発現誘導機序についても考察した。

本実験では内在性の BDNF の効果と区別するために agonist antibody を使用し、TrkB の役割を明確にする実験を行った。方法はストレス負荷を 60 分行ったラットに TrkB agonist antibody (anti-TrkB (clone 47/TrkB)) を投与し、その後血中カテコールアミン濃度を測定した。その結果、stress+agonist 群の血中アドレナリン及びノルアドレナリン濃度は stress 単独の実験群と比較して有意に増加した。さらに、60 分間の拘束ストレスを負荷した副腎髄質において BDNF 遺伝子発現が有意に増加することが確認された。この結果からストレス負荷 60 分後には TrkB のみならず BDNF も副腎で発現し BDNF-TrkB 相互作用によってカテコールアミン放出が誘導されることが示唆される。また、プロプラノールを用いて交感神経ブロックを行ったラットにおいても、60 分間の拘束ストレスにより副腎髄質に BDNF 遺伝子発現が確認された。このことから、通常の sympathetic-adrenal-medullary axis の放出機序に加えて、BDNF-TrkB 相互作用によって誘導されるカテコールアミン放出機序が存在し、この機序は positive feed-back 制御系としての役割を果たす可能性が示唆される。

近年、BDNF の発現が ATP 受容体を介して増加するという報告がある。この可能性を PC12 細胞において検討した。その結果、ATP 受容体の 1 つである P2X₄ 受容体が PC12 細胞に BDNF の産生を増加させることが明らかになった。これは副腎髄質細胞においても P2X₄ 受容体が作用しうることを示唆する。

これまで著者らは、唾液腺 BDNF の標的臓器として副腎髄質が重要な臓器である可能性を検討してきた。その過程で副腎髄質での BDNF-TrkB がオートクラインで作用することを明らかにした。著者らは BDNF Tg マウスの網羅的メタボローム解析 (慶応大学先端生命科学研究所との共同研究) から、副腎が唾液腺 BDNF の標的臓器であることを予想しており、今後唾液腺 BDNF の副腎での役割について検討していく必要がある。