



乙黒 兼一

所属・職名	獣医学研究院・基礎獣医科学分野・薬理学教室・教授
略 歴	平成 6 年 北海道大学獣医学部卒業
	平成 10 年 北海道大学大学院獣医学研究科修了・博士 (獣医学)
	平成 14 年 北海道大学大学院獣医学研究科・助手
	平成 21 年 北海道大学大学院獣医学研究院・准教授
	平成 30 年 北海道大学大学院獣医学研究院・教授 (令和 7 年から獣医学研究院長)

【プリン作動性機構とアストロサイト】

動物の体内では、神経伝達物質・ホルモン・サイトカインなど多様なメッセージ物質が放出され、受容体に作用することで細胞機能を精緻に調節している。神経伝達物質については、古典的には「1 ニューロン 1 伝達物質」を原則とする Dale's principle が広く受け入れられ、伝達物質として同定されるための厳密な基準も存在していた。しかし現在では、これらの基準に必ずしも合致しない多様な物質が生体内でメッセージ物質として利用されていることが明らかとなり、ATP やアデノシンといったプリンもその代表例である。プリン受容体は非常に多くのサブタイプを持ち（これまでに 19 種類がクローニング）、さらに ATP がアデノシンへと代謝される過程で異なる受容体が段階的に活性化されるという、きわめてユニークな作動機構を有している。

我々は、電気生理学、伝達物質測定、免疫染色、行動解析などの手法を組み合わせ、脳や脊髄といった中枢神経系の機能がプリン作動性機構によってどのように調節されているのかを明らかにすることを目指している。特に、細胞外プリンの産生・代謝の中心となるアストロサイトをはじめとするグリア細胞に着目して研究を進めている。

アストロサイトは、ニューロンから放出されるグルタミン酸などの伝達物質刺激に応答してプリンを放出するだけでなく、低酸素、アシドーシス、低 Ca^{2+} といった病態刺激下でもプリンを放出し、神経活動を変化させる。我々は、この反応においてアストロサイトに発現するプリン代謝酵素によるアデノシン産生が重要な役割を果たすことを明らかにした。また、成長因子などの刺激によってグリア細胞のプリン代謝酵素の発現や活性

が調節され、その際にアストロサイトの形態が変化することも見出している。

アストロサイトは多数の微細突起を持つ複雑な構造を有しており、その形態はルシファーイエローなどの色素を個々の細胞に注入することで解析できる（図 1）。一方、通常の培養条件下では突起が乏しいが、我々は培養条件を工夫することで、生体内に近い突起構造を持つアストロサイトの培養系の確立を試みている。

さらに、高次中枢機能の理解を目的として、マウスにストレスホルモン（コルチコステロン）を投与したストレスモデルを作成し、行動変化とプリン作動性機構の変化を解析している。これまでに、モデルマウスは不安様行動や抑うつ様行動に加え、社会性行動の低下を示すことが分かっている（図 2）。RNA-seq 解析では、脳内でシナプス強度に関わる遺伝子群とともに、グリア突起に関連する遺伝子群の変動が認められた。さらに海馬ではプリン代謝酵素の発現変化も確認しており、プリン作動性機構の変容と情動行動の変化との因果関係について検討を進めている。

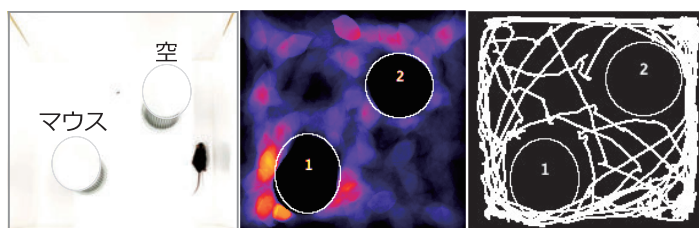


図 2 マウスの社会性試験 通常は空のボックス (2) よりも、マウスがいるボックス (1) のほうにより興味を示す。

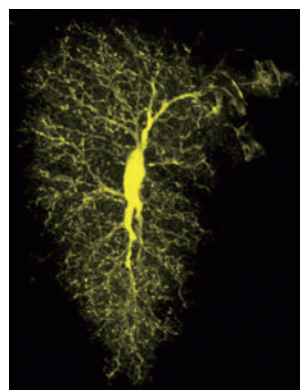


図 1 生体内のマウス海馬アストロサイト色素の注入により通常の免疫染色では見えない微細構造を観察できる

【過去 5 年間 (2021 ~ 2026) の業績】

- 1) Kitano T, Eguchi R, Okamatsu-Ogura Y, Yamaguchi S, Otsuguro K. Opposing functions of α - and β -adrenoceptors in the formation of processes by cultured astrocytes. J Pharmacol Sci (2021) 145, 228-240. doi: 10.1016/j.jphs.2020.12.005
- 2) Nii T, Eguchi R, Otsuguro K. Hydrogen sulfide induces Ca^{2+} release from intracellular Ca^{2+} stores and stimulates lactate production in spinal cord astrocytes. Neurosci Res (2021) 171, 67-73. doi: 10.1016/j.neures.2021.01.008
- 3) Morimoto K, Watanuki S, Eguchi R, Kitano T, Otsuguro K. Short-term memory impairment following recovery from systemic inflammation induced by lipopolysaccharide in mice. Front Neurosci (2023) 17, 1273039. doi: 10.3389/fnins.2023.1273039