



Title	アドレナリン受容体によるアストロサイトの突起形態制御機構の解明 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	北野, 泰佑
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第14543号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81684
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Taisuke_Kitano_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：北野 泰佑

審査委員	主査	教授	昆 泰寛
	副査	教授	乙黒 兼一
	副査	准教授	岡松 優子
	副査	助教	長谷部 理絵（遺伝子病制御研究所）

学位論文題名

アドレナリン受容体によるアストロサイトの突起形態制御機構の解明

アストロサイト（星状膠細胞）は中枢神経系で最も豊富に存在するグリア細胞であり、多数の突起を介して他細胞と連絡し、中枢神経系の恒常性の維持のほかニューロンや血管機能の調節に重要な役割を果たしている。アストロサイトの突起形態は、様々な生理的/病態生理的刺激で変化することが報告されており、このようなアストロサイト形態の変化は中枢神経系の機能的変化と密接に関連していると考えられる。

ノルアドレナリンは主要な神経伝達物質であるが、アストロサイトもアドレナリン受容体のすべての α および β 受容体サブタイプを発現している。これまでに β 受容体の活性化が、アストロサイトの突起形成や伸長を誘導することや、病態下の突起肥大化に関与することが報告されているが、 α 受容体の役割は明らかにされていなかった。 α 受容体は β 受容体よりノルアドレナリンに対する親和性が高く、また α 受容体と β 受容体の相互作用は、ニューロンや平滑筋などの重要な細胞機能調節機構を担っている。そのため、アストロサイト形態におけるアドレナリン作動性機構を解明するためには、 α と β の両受容体の役割とその相互作用の検討が必要不可欠である。本研究では、ラット大脳皮質および脊髄から分離培養したアストロサイトを用い、突起形成に対するアドレナリン受容体の役割を薬理的に検討した。

大脳皮質および脊髄培養アストロサイトは突起を伴わない多角形の形態であったが、ノルアドレナリンおよび β 作動薬イソプロテレノールは、細胞内 cAMP レベルを増加させるとともに、細胞体の縮小と突起の形成を誘導した。誘導された突起は、*in vivo* アストロサイトに類似した GFAP 陽性の主突起と F-アクチン陽性の微細突起で構成されていた。さらに、アデニル酸シクラーゼ活性化薬フォルスコリンと細胞膜透過性 cAMP 類似体 dibutyryl cAMP も、主突起および微細突起の形成を

誘導した。これらの結果から、ノルアドレナリンや β 作動薬による突起形成は、細胞内 cAMP の増加によって誘導されることを明らかにした。

次に、ノルアドレナリンの作用に関与する受容体サブタイプを明らかにするため、アドレナリン受容体作用薬の効果を検討した。脊髄アストロサイトにおいて、 β 拮抗薬プロプラノロールはノルアドレナリンによる突起形成と cAMP 増加を抑制した。一方、 α_1 拮抗薬プラゾシンおよび α_2 拮抗薬アチパメゾールは、ノルアドレナリンの突起形成誘導を増強し、また α_2 拮抗薬はノルアドレナリンによる cAMP 増加も促進した。大脳皮質アストロサイトでも、ノルアドレナリンの突起形成誘導は、 β 拮抗薬により消失したが、 α_1 および α_2 拮抗薬による増強は見られなかった。大脳皮質アストロサイトでは、脊髄アストロサイトに比べてノルアドレナリンと β 作動薬の効果が大きくかつ持続的であり、アドレナリン受容体を介した作用やサブタイプの関与が、アストロサイトの部位によって異なることが示された。

さらに、大脳皮質および脊髄アストロサイトにおいて、 α_2 作動薬デクスメデトミジンは β 作動薬またはフォルスコリンによる突起形成を抑制し、cAMP 増加を抑制する傾向を示した。一方で、 α_1 作動薬フェニレフリンは突起形成や細胞内 cAMP には影響を与えなかった。これらの結果から、ノルアドレナリンは β 受容体を介して突起形成を誘導すること、またその一方で α 受容体、特に α_2 受容体の活性化によって、アデニル酸シクラーゼ/ cAMP 経路を介した突起形成誘導を抑制的に制御していることを示した。また、 α_2 作動薬はアデニル酸シクラーゼを介さずに直接的に細胞内 cAMP を増加させる dibutyryl cAMP による突起形成や、アデノシンおよび Rho キナーゼ阻害薬 Y27632 による cAMP 非依存的な突起形成も抑制することを示し、 α_2 受容体が cAMP 依存的および非依存的機構の両方によって、アストロサイトの突起形成を抑制することを明らかにした。

以上の結果から、 β 受容体はアストロサイトの突起形成を誘導する一方で、 α 受容体はその突起形成を抑制することが明らかとなった。本研究の成果は、ノルアドレナリンが α および β 受容体を介してアストロサイトの突起形成を双方向性に制御するという新たな知見を提供し、ノルアドレナリンによるアストロサイトの突起形態制御機構はアドレナリン受容体サブタイプの機能的発現バランスにより調節され、この機構が中枢神経系の生理機能や病態形成に深く関与する可能性を示すものである。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者北野泰佑氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学院規程第 10 条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。