

Serotonin Protects C6 Glioma Cells from Glutamate Toxicity

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15116

学位授与番号	医博甲第1105号
学位授与年月日	平成6年3月25日
氏名	品川靖子
学位論文題目	SEROTONIN PROTECTS THE C6 GLIOMA CELLS FROM GLUTAMATE TOXICITY (セロトニンによるグルタミン酸誘発C6グリオーマ細胞死の抑制作用)
論文審査委員	主査 教授 加藤 聖 副査 教授 東田 陽博 教授 山本 長三郎

内容の要旨および審査の結果の要旨

近年、興奮性神経伝達物質であるL-グルタミン酸が、種々の疾患における神経細胞死に深く関わっている可能性が示唆され、注目を集めている。著者らは、ラット由来C6グリオーマ細胞をモデルにして、高濃度L-グルタミン酸暴露により遅延型のグリア細胞死が招来されることを報告した。また、その発現機序として、シスチン/グルタミン酸交換輸送系を介した、グルタチオン生成の低下に基づく酸化的ストレスを提唱している。

本研究では、中枢神経系における神経伝達物質の多様性に着目し、他の代表的な神経伝達物質（アセチルコリン、ドーパミン、ノルアドレナリン、GABA、ヒスタミン、セロトニン）が、このグルタミン酸毒性を抑制するかどうかを検討した。まず、メディウム中に、L-グルタミン酸と各神経伝達物質（10 nM-1 mM）を同時添加し、48時間後に放出されるLDH量を比色法で測定した。その結果、セロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン；5-HT）だけが、100 μMでC6グリオーマ細胞死を有意に抑制することを見いだした。この効果は濃度依存性（ED₅₀=35 μM）であり、かつ、形態学的変化も伴わなかった。また、種々のセロトニン受容体作働薬及び拮抗薬の効果を検討した結果、セロトニンによる細胞死抑制効果は、5-HT_{1A}受容体を介することが示唆された。また、セロトニンにより細胞死が抑制されるにもかかわらず、セロトニン添加群の細胞内グルタチオン量（高速液体クロマトグラフィで測定）は、低下したままであった。一方、細胞内グルタチオン低下により膜の脂質過酸化が予想されたため、チオバルビツール酸法により定量した結果、L-グルタミン酸暴露により過酸化脂質量が約2倍に増加したのに比し、セロトニン添加群では対照群レベルに抑えられていた。以上の結果より、セロトニンは、L-グルタミン酸暴露時の細胞内グルタチオン低下を補償するのではなく、脂質過酸化に至る過程を阻害していると推定された。

以上、本研究にみられる、神経伝達物質が細胞死を抑制する、という報告は皆無であり、また、近年の神経細胞死をグリア細胞との関わりから考える上でも、新たな方向性をうちだす可能性があり、価値ある労作と評価された。