

2019年6月

〈海外文献紹介〉

## **Neuron-Astrocyte Metabolic Coupling Protects against Activity-Induced Fatty Acid Toxicity.**

**Maria S. Ioannou, *et al.***

***Cell*. 177: 1522-1535.e14 (2019)**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31130380>

細胞の中では、脂肪酸はトリアシルグリセリドの形で脂肪滴 (lipid droplet) 中に貯留されています。これは、エネルギー源としての脂肪酸を貯蔵することに加え、細胞質中に過度に存在すると毒性が生じる脂肪酸を、細胞質から除去するという意義もあると考えられています。しかし、多くの神経細胞には、基本的に、脂肪滴が他の細胞ほどには存在せず、ミトコンドリアでの脂肪酸代謝によるエネルギー産生能も低いことが知られています。したがって、特に神経活動が亢進している時などには、二つの問題が生じます。一つは、エネルギーが枯渇する可能性、もう一つは、細胞質における過酸化脂質の蓄積です。神経活動が亢進すると活性酸素の産生量も上昇しますが、活性酸素の作用によって生じる過酸化脂肪酸は毒性が高いため、細胞質に蓄積することで神経変性や神経細胞死へと至るような負の作用が生じます。それでは神経細胞は、これらの問題を回避するためにどのような工夫をしているのでしょうか？今回ご紹介する論文では、神経細胞とグリア細胞の一種、アストロサイトの間での代謝的共役により、神経活動亢進時に生じる過酸化脂肪酸の毒性から神経細胞を保護する巧妙な仕組みが報告されています。

論文著者(以下、著者)らはまず、培養海馬ニューロンをグルタミン酸受容体のアゴニストの一種、NMDA で処理して興奮させると、細胞内の過酸化脂質が増えることを示しています。また、これに伴いオートファジーマーカーLC3の上昇も見とめられます。したがって、過酸化脂質がオートファジーにより分解されることで、そのままでは脂肪酸が細胞質に蓄積することが想定されます。上述の通り、非神経細胞では脂肪滴に脂肪酸を取り込むことで細胞質中の脂肪酸の蓄積を防ぎます。しかし本論文においても、NMDA 刺激されたニューロンでは、脂肪滴は有意に増加するものの増加幅は小さく、しかも神経細胞ではミトコンドリアにおける脂肪酸の代謝も少ないため、残りの脂肪酸がどのように処理されるのかが問題となります。

そこで著者らは、神経細胞内で処理されない脂肪酸は細胞外に放出され、周囲の他の細胞、すなわちアストロサイトにより処理されるのではないかと考えます。この仮説を検証するため、赤色素でラベルした脂肪酸、Red-C12 を用いて、脂肪酸の移動を観察しました。まずニューロンに Red-C12 を取り込ませ、Red-C12 を含まないアスト

ロサイトと共培養します。この時、ニューロンとアストロサイトはパラフィン薄膜で隔てられており接触していないのですが、ニューロンに取り込ませた Red-C12 の多くがアストロサイトに移動しているのが観察されました。この時、アストロサイトでは脂肪滴の増加も見られます。引き続き、著者らは、リポタンパク質 ApoE を構成成分とする脂質顆粒に含まれた脂肪酸が、エンドサイトーシスによりアストロサイトに取り込まれることを示しています。また、生きているラットの大脳皮質に外傷 (stroke) モデルによる酸化ストレスを導入し、*in vivo* でもニューロンからアストロサイトへの脂質の移動が起こることを示しています。さらに、外傷モデルではニューロンもアストロサイトも酸化ストレスを受けるため、アデノ随伴ウイルス(AAV)を用いてニューロン選択的に化学物質の受容体を発現させることで、化学刺激によりニューロン選択的に活動を亢進させた場合でも、同様にアストロサイトへの脂質の移動が見られることを示しました。

最後に、培養アストロサイトの系において、NMDA 刺激による脂肪滴の減少、脂肪酸の代謝の増加、および酸化ストレス・脂質代謝関連遺伝子(*sod1*, *sod3* など)発現の上昇が見られることを報告しています。(注 近年、アストロサイトに於ける NMDA 型グルタミン酸受容体の発現が報告されており、著者らは活動が亢進したニューロンから放出されたグルタミン酸がアストロサイトの NMDA 受容体を活性化すると考えています。)

以上が著者らの主張に沿った論文の概要になりますが、個人的には、神経活動亢進によるニューロン中の過酸化脂質の増加と同期して、アストロサイトによる脂質顆粒の取り込み及び脂肪酸代謝が亢進する点が興味深く感じられます。一方、この論文での神経活動の亢進は全て薬理的刺激によるものであり、実際に、どの程度の神経活動によりこのような現象が誘導されるのかは定かではありません。また NMDA 受容体の活性化から脂質顆粒のエンドサイトーシスや脂肪酸代謝の亢進へと至るシグナル系も示されておられません。これは個人的な推測になりますが、NMDA 受容体はカルシウムイオンを透過させるイオンチャネルなので、細胞内カルシウムイオンの上昇が関与しているのかもしれませんが。

以上、今回ご紹介した論文では、老化に関することは直接取り上げておりませんが、過酸化脂肪酸の蓄積が神経変性などの病態に関与すること、加齢個体においては様々な酸化脂質の蓄積が見られることから紹介させていただきました。

(文責：柿澤 昌)