

## Biological roles of ATP receptors and microglia: Pharmacologists are essential for drug discovery

Kazuhide Inoue

*Kyushu Univ.*

Microglia are thought to work as immunocompetent cells in central nervous system. Microglia are also thought to be derived from primitive macrophages in the yolk sac. In normal conditions, microglia are ubiquitously distributed in the spinal cord and brain, and have small cell bodies bearing branched and motile processes, which seem to monitor the local environment. In the pathophysiological condition, microglia are activated, change morphologically, increase in cell number, and alter the expression of genes, including neurotransmitter receptors, such as P2 purinergic receptors. Activated microglia express several subtypes of ionotropic (P2XRs) and metabotropic P2 receptors (P2YRs). Extracellular ATP stimulates microglial P2 receptors to evoke various cellular responses. For example, P2X4Rs play a key role in evoking and maintaining neuropathic pain. P2Y12Rs and P2Y6Rs play very important role for microglial trafficking and phagocytosis, respectively. These findings will open new strategy for drug development. Indeed, the inhibitor of P2X4R has a high potential for being a first in class medicine against neuropathic pain. I think that Pharmacologists are essential for drug discovery.

ミクログリアは中枢神経系での免疫担当細胞、起源として卵黄嚢の未分化マクロファージが源流であるとされている。正常時、ミクログリアは脊髄や脳に均等に存在し、小さな細胞体と長く可動性の突起をもち、それらを頻繁に動かして周辺環境を監視しているように見える。病態時には、ミクログリアは活性化され、形態を変化させ、分裂増殖し、遺伝子発現の状況に変化を与え、例えばP2プリンéリク受容体のような様々な神経伝達物質受容体の遺伝子発現に影響を与える。活性化ミクログリアはいくつかのATP受容体サブタイプを発現する。外液のATPはこれらの受容体を刺激し、ミクログリアに様々な生理反応を引き起こす。その結果、例えば、P2X4受容体は神経障害性疼痛発症に重要な役目を果たす。また、P2Y12受容体およびP2Y6受容体は、それぞれミクログリアの遊走と貪食に重要な役割を持つ。このような発見は、新たな医薬品創製の道を切り開くものである。実際に、P2X4受容体阻害剤は優れたFirst in classの神経障害性疼痛治療薬として有望視されている。医薬品開発には薬理学者が欠かせないと私は実感している。