

目次

序章

オーバービュー	11
川合 述史	

第Ⅰ章 細胞死とグルタミン酸シグナル伝達

海馬神経細胞死とグルタミン酸受容体	25
深谷 昌弘 渡辺 雅彦	
小脳シナプスの機能発達、 可塑性および機能調節におけるグルタミン酸シグナル伝達の役割	43
橋本 浩一 狩野 方伸	
大脳基底核における虚血	59
増田 正雄 三浦 正己 青崎 敏彦	

第Ⅱ章 神経細胞要素における虚血性変化

スライスパッチ法と光学イメージング法を用いた 海馬CA1野錐体細胞の虚血後病態の解析	89
坪川 宏	
虚血性神経細胞死とギャップ結合	109
小黑 恵司 田中 秀信 横田 英典 宮脇 貴裕	

第Ⅲ章	細胞死の制御	
	脳虚血に対する遺伝子治療	131
	島崎 久仁子	
	プロテアーゼ制御を介した神経細胞死抑制機構	147
	高野 二郎 富岡 正典 西道 隆臣	
第Ⅳ章	霊長類における虚血性細胞死	
	虚血性神経細胞死とカルパイン-カテプシン仮説	171
	山嶋 哲盛	
	虚血性神経細胞死の分子機構とその制御	189
	塚田 秀夫	
第Ⅴ章	新しい虚血モデル	
	移植ラットモデルによる長時間虚血後脳における神経細胞死の研究	219
	丹生 淳史 島崎 久仁子 菅原 康志 川合 述史	
	索引	238

オーバービュー

川合 述史

自治医科大学 医学部 生理学講座・神経脳生理学部門

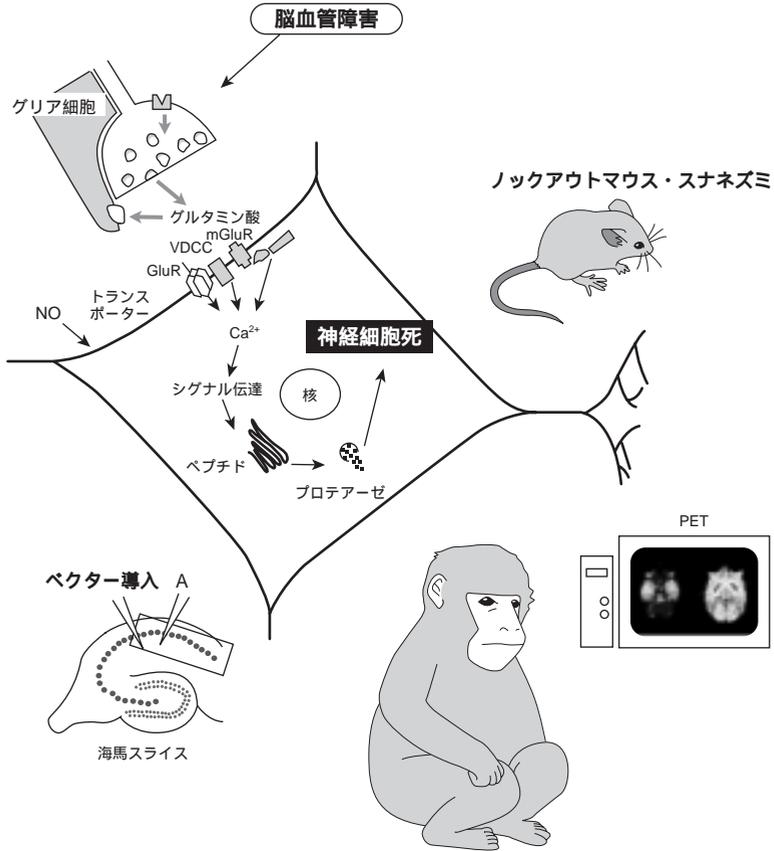
脳における「神経細胞死」とは特別な意味をもっている。脳の細胞の死にはけっして一様ではない。虚血などの侵襲によって脆弱性を示す特定な部位の細胞があることが知られている。海馬、基底核、小脳、あるいは大脳皮質などの細胞である。これらの細胞は脳のなかでも記憶や学習などの高次機能に関連しているという特徴をもつ。したがってこの特定な部位の細胞死は記憶障害や痴呆をもたらすもので、細胞死の病態を解明しその防御法を開発することは痴呆症の予防や治療に直接つながる研究で、まさに21世紀の医療の中心となるべき課題といえる。以下に本総説に寄せられた各研究者の成果のうち、特に虚血性神経細胞死についてその中核となる部分や相互の研究の関連について概説する。

虚血とグルタミン酸シグナルの変化

脳血流の低下、低酸素や低血糖などの脳血管障害から神経細胞死にいたる過程の詳細についてはいまだブラックボックスのままである。

しかし脳血管障害の直後から神経末端とおそらくグリア細胞から大量にグルタミン酸が放出され、その結果として細胞内にカルシウムが蓄積する。その後の一連のカスケードによってやがて細胞死にいたるとするのが主流の考えとして多くのコンセンサスを得ている。グルタミン酸放出後、どのような経路でカルシウム流入が起こるのか。いくつかのルートがあるとされているが、ひとつは脱分極による電位依存性のカルシウムチャネル(VCC)の開口によるもの、他はグルタミン酸受容体を介するものであるが、これにはNMDA型受容体とAMPA型受容体がある。従来からカルシウムを透過させることが知られているNMDA型受容体の他に、AMPA型受容体を介するカルシウムの流入のあることが、特に虚血後のサブユニットの変化との関連で知られている¹⁾。

渡辺雅彦らは新しい手法を用い、グルタミン酸受容体の可視化を試みた。海馬錐体細胞のようにシナプス後膜に受容体の密集する組織(PSD)などの構造が障害となって従来の免疫学的手法では困難であった受容体サブユニットに特異的な抗体を作成するために、ペプシンによる蛋白質消化作用を利用した。ペプシンの適度の分解作用後に抗体の浸透性が増すことを利用して可視化の精度の向上に成功したのである²⁾。この手法により得られたグルタミン酸受容体サブユニットの強い免疫染色像について虚血前後の海馬CA1錐体細胞で調べた。6種知られているAMPA型受容体サブユニットのうちGluR 2(GluRB)はカルシウム非透過性であり、他はすべてカルシウム透過性である。渡辺らはスナネズミを用い一過性虚血後に起こる海馬CA1領域のGluR 1とGluR 2の免疫染色像を観察し、1と2が粗大な受容体クラスターを形成していることを見出した。この結果はおそらく2サブユニットのもつカルシウム非透過の機能が失われ、虚血後の細胞内のカルシウム蓄積が生じやすくなるものと推定される。これは上記のGluR2仮説¹⁾につながる変化と考えられる。



細胞死に関連するグルタミン酸受容体の構造と機能

(北大・渡辺、自治医大・坪川・小黑)

小脳・基底核における細胞死とグルタミン酸シグナル

(金沢大・狩野、都老人研・青崎)

ベクターを用いた細胞死防御因子の導入(自治医大・島崎)

プロテアーゼ制御を介する細胞死防御機構の解明(理研・西道)

サルを用いた細胞死にかかわるプロテアーゼとカテプシンの作用(金沢大・山嶋)

サルを用いた細胞死関連分子のPET画像による可視化(浜ホト・塚田)

図1 脳血管障害による神経細胞死における各研究グループの相互関連を示す。