慶應義塾大学学術情報リポジトリ

Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	プロトンは伝達物質になり得る
Sub Title	
Author	金子, 章道(Kaneko, Akimichi)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.1 (2004. 3) ,p.66- 67
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	話題
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040300-0066

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって 保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

スによる挿入が提案されている。これにより、シナプスの 伝達効率が増強する。即ち、繰り返しシナプス入力を受けている神経細胞では、NMDA 型グルタミン酸受容体の Mg イオンによる阻害がはずれ、この受容体イオンチャネルを通って Ca イオンが流入する。Ca/Calmodulin 依存性蛋白質キナーゼ II の活性化により、AMPA 型グルタミン酸受容体 1(GluR1)がエクソサイトーシスによりシナプス膜に挿入される、と考えられている。低分子量 G 蛋白質の関与も報告されている。

一方、意識に上らない手続き記憶、例えば自転車に乗 れるようになる、テニスのサーブがうまく入るようにな る、といった運動学習では小脳が中心的な役割を果たし ている. 小脳の出力細胞, ブルキニエ細胞には2つの 入力線維がシナプスを形成している。一つのプルキニエ 細胞あたり数万本といわれる平行線維シナプスは体全体 の筋紡錘や関節器官からの感覚情報、および大脳の運動 指令のコピーを伝え、たった1本しかない登上線維シ ナプスは運動の目標からのズレを伝える、と考えられて いる。そして登上線維が強く応答している場合。この発 火と同時にシナプス入力を受けた平行線維シナプスの AMPA 型グルタミン酸受容体 (GluR2) は活性を長期 に抑圧される。これをシナプス伝達の長期抑圧 (LTD) と呼び、小脳運動学習の基礎過程と考えられている。近 年、この平行線維シナブスの長期抑圧の分子機構として、 GluR2のエンドサイトーシスによる内在化が提案され ている。 筆者等は、常時、GluR2 のエンドサイトーシ スによる内在化が生じており、常時生じているエクソサ イトーシスによる外在化と平衡していること、LTD に おいては表面発現している GluR2 の中で、内在化可能 なプールが増加することを見出した。

記憶形成は陳述記憶の場合も手続き記憶の場合も、グルタミン酸受容体表面発現のエクソ/エンドサイトーシスによる制御、として統一的に理解できる。エクソ/エンドサイトーシスは血糖値調節、尿量調節の他に受精時においても本質的な働きをしている。分子機構の理解の上に、エクソ/エンドサイトーシスに関する新たな臨床応用の展望が開けてくるだろう。

汝 汝

 Yamaguchi K, Tanaka M, Mizoguchi A, Hirata Y, Ishizaki H, Kaneko K, Miyoshi J. and Takai Y. A GDP/GTP exchange protein for the Rab3 small G protein family up-regulates a postdocking step of synaptic exocytosis in central synapse. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99: 14536-14541 (2002).

山口 和彦 (理研・脳センター・記憶学習)

プロトンは伝達物質になり得る

感覚神経系において受容野周辺からの側抑制は受けた刺激の輪郭を際立たせ、像や物体の形の認識の上で極めて重要なメカニズムである。視覚系ニューロンは網膜視細胞から外側膝状体のニューロンに至るまで円形で同心円状の受容野を持っている。側抑制によって受容野中心部と周辺部は拮抗した性質を持つ。網膜における側抑制はすでに視細胞レベルで観察されており、水平細胞が錐体視細胞の周辺受容野形成に関与しているという考え方は1970年代から多くの研究者が認めるところであった。

水平細胞は、暗時、視細胞から持続的に放出されるグルタミン酸によって脱分極している。光照射によって視細胞が過分極しグルタミン酸の放出量が減少すると水平細胞は過分極する。水平細胞はギャップ結合によって近隣の水平細胞同士が電気的なつながりを持ちシンチチウムを形成しているので、その受容野はきわめて広い。

水平細胞から視細胞へのフィードパックのメカニズム として、これまで広く信じられてきたのは GABA を伝 達物質とするフィードバック機構である。 水平細胞は GABA 作動性であるし、脱分極による GABA の放出。 視細胞のシナブス終末に局在する GABA 受容体など GABA 仮説を支持するデータが数多く提出されている。 しかし、錐体視細胞の周辺応答は picrotoxin を投与し て GABA の効果を除去しても見られることから、 GABA 仮説を批判した報告もあった。 GABA 仮説に代 わる仮説の中で数年前から提唱されたオランダの Kammermans らの電界効果仮説は奇抜である。彼らは 水平細胞の樹状突起が錐体視細胞のシナプス終末に陥入 型のシナプスを形成していることから、周辺部照射によっ て水平細胞が過分極し、その時、水平細胞の樹状突起先 端に流入する電流によって陥入型のシナプスのシナプス 間隙の電位は他の細胞外部の電位よりも低く(マイナス に) なるであろうと考えた、その結果、錐体視細胞のシ ナプス終末部の膜電位は相対的に脱分極し、終末部にあ るL型カルシウムチャネルが活性化されてグルタミン酸 の放出が増えるというものである。

この研究に強い興味を抱き、イモリ網膜スライス標本を用いて電界効果仮説を追試しようとしたわれわれは、かえってこれを否定することになった。たしかに、錐体視細胞のカルシウム電流は水平細胞を過分極させると増大し、脱分極させると減少するが、この効果は標本を灌流している溶液の緩衝力を高めると消失した。そのため、われわれは錐体視細胞のカルシウム電流は、電界効果ではなく、水平細胞の膜電位によってもたらされたpHの変化によって修飾されていると結論した。周辺部光照射

が水平細胞の膜電位を過分極させ、その結果、陥入型シナプスにおけるシナプス間隙のpHが上がり、錐体視細胞の終末部にあるし型カルシウムチャネルが活性化されてグルタミン酸の放出が増えたものと考えられる。この結果を報告したわれわれの論文は 2003 年 12 月のJournal of General Physiology に掲載され、同じ号の巻頭にわれわれの仕事を高く評価した Commentary も掲載された。

振り返ってみると、1960年代の中頃に、水平細胞は グリアではないかという仮説が提唱された。当時、この 仮説は突拍子もないものとして却下されたが、その後の 研究により、水平細胞は GABA を合成、貯蔵している にもかかわらずシナプス小胞としては保有していないこ と、GABA の放出は細胞内カルシウムイオン濃度の上 昇とは無関係で、開口分泌ではなく担体によって行われ ることなど、典型的なニューロンとは非常に異なった振 る舞いをする細胞であることが明らかになった。しかも 水平細胞は、グリア細胞にも共通する各種のイオンや伝 **違物資に対する担体を数多く備えている。だからこそ、** 水平細胞は pH 変化というこれまでわれわれが知らなかっ た機構を用いて錐体視細胞への信号伝達を行っているの ではなかろうか、しかし、シナプス間隙の pH 変化がど のようなメカニズムで水平細胞の膜電位と関係している のかは不明である。予備的な実験で、水平細胞を網膜か ら単離し、パッチクランプ法によって膜電位を変えると、 表面に接しておいた微小 pH 電極で僅かではあるが pH 変化がキャッチ出来た、このメカニズムを明らかにすべ く、研究を続けている。

pH の変化が伝達物質の放出を修飾するという報告はあるが、プロトンが伝達物質として神経の統合機構に関与するというわれわれの発想は、神経伝達を考える上で重要な新しい考え方になるのではないかと期待している。

金子童道

(星城大学リハビリテーション学部・慶應義塾名誉教授)

ヘモグロビンの遺伝子改変 -呼吸不全の治療法-

厚生省(現 厚労省)特定疾患の呼吸器系疾患調査研究班の中に班長こそ代わっていたが長く呼吸不全調査研究班が存在していた。平成8年から13年までの6年間は初めて評価委員会が導入され、千葉大医学部の栗山教授を班長として組織された。この平成8年からの研究では呼吸不全に分子生物学的治療法を導入する研究が立ち上がった。現在呼吸不全研究班は存在していないが、そこでスタートした研究は今軌道に乗り始めている。こ

こではその研究を紹介する.

動脈血酸素分圧が 60 torr 以下に下がり、この状態が 1ヶ月以上続く場合に慢性呼吸不全と定義されている。 慢性呼吸不全では呼吸器の種々の異常により、換気不全 が生じ、酸素供給が不十分で、全身の臓器が慢性の低酸 素状態におかれている。特に組織低酸素下では細胞内代 謝過程の抑制がおこり、組織障害がおこってくる、慢性 呼吸不全に対しては現在長期在宅酸素療法が最も一般的 に行われている。予後改善効果は明らかであり、 低酸素 血症の改善と組織低酸素症から回避される。 しかし常に 酸素ボンベを側に用意しておかなければならず、患者の QOL から見るとあまり好ましいものではない。慢性呼 吸不全患者の治療の根本は、組織低酸素を防ぐことであ り、呼吸器系の異常により酸素取り込みが不十分であっ ても組織に十分酸素を供給できれば重篤化を防ぐことが できる. 組織へ酸素を運搬している主体はヘモグロビン であり、研究班の中で東京都老人研の白澤らはアロステ リック効果のあがるヘモグロビンを導入した。

ヘモグロビン分子は赤血球中でα 2 β 2 の 4 量体を形成し、アロステリック効果を持つヘモグロビンは種々の分子進化をとげている。ワニなどは重炭酸に対するアロステリック効果が末梢組織での効率よい酸素供給に貢献し、水中に長く留まることを可能にしている。

ヒトには遺伝子変異により多くの異型へモグロビンが 存在している。その中には酸素親和性の違いにより酸素 解離曲線が左方移動するものと右方移動するものとがあ る. 左方移動を示す疾患では多血症が、右方移動する疾 患では貧血を伴うことが多い。右方移動する異常へモグ ロビン症の 1 つに Presbyterian 型ヘモグロビン症があ る. これはβ-グロビン遺伝子に変異が起こっており4 団体中心部に配向するβ108 Asn が Lys に変異したこと により中心窩へ CL-が囲われ、脱酸素状態で安定化し 酸素親和性が低下している。このヘモグロビンを組織へ の酸素供給が劣っている呼吸不全患者に応用するために、 Presbyterian 型変異をマウスβ-グロビン遺伝子へ導入 したノックインマウスを作成した. このマウスは老人研 の白澤らにより作成され、Presbytrian 型マウスと呼ん でいる (Suzuki et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 295: 869-876, 2002).

その後いくつかの施設により Presbytarian 型マウスの生理特性がしらべられ、興味深いデータが得られ始めている。 最初のデータは Shirasawa et al. (J. Biol. Chem. 278: 5035-5043, 2003) に掲載された。 Heterozygous 型の Presbyterian 型マウスの赤血球では酸素解離曲線が wild 型由来の赤血球にくらべ右方変異していた。 P50 は 43.5 mmHg から 47.0 mmHg へと