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，プルキニエ細胞には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，この平行線維シナプ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．

文　献

1) 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バ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，視細胞のシナプス終末に局在する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達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．

金子章道

（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$\alpha_2\beta_2$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ヘ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．右方移動する異常ヘモグロビン症の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量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