

神経細胞がキズつく仕組み 活性酸素はどんな悪さをしているのか？

発達障害研究所 病理学部 古川絢子

私たち病理学部では、脳にキズ（傷害）が起こる仕組みについての研究を行っています。脳の傷害とは、神経細胞がダメージを受けて正常に機能しなくなってしまう状態です。脳傷害には種類があります。ひとつは神経細胞が急に死んでしまう急性的な傷害であり、ヒトに例えると周産期の虚血による損傷やてんかん重積による神経細胞死が相当します。もう一つは長い時間をかけて神経細胞がゆっくりと変性する傷害であり、ヒトでは小児神経変性疾患・代謝異常が相当します。コロニー中央病院にも患者さんが居られますので、このような神経細胞のキズがどういう仕組みで起きるのかを明らかにすることは、治療の上で重要なことです。ここでは、急性的な神経細胞死が起こる仕組みについて、私たちが研究している事をご紹介します。

神経細胞は互いに繋がり合って巨大なネットワークを形成し、情報のやり取りを行っています。神経細胞間の情報伝達を行う時には神経伝達物質を介して行います。通常、神経伝達物質の濃度は制御されていますが、虚血やてんかん発作などが起きると、神経伝達物質の1つであるグルタミン酸の濃度が急激に高まります。グルタミン酸はアミノ酸の一種で、神経細胞を興奮させる作用があります。グルタミン酸が多く出過ぎると、神経細胞を過剰に興奮させ、神経細胞にダメージを与えて細胞死をもたらすと考えられています。これを興奮毒性と呼びます。興奮毒性によって引き起こされる神経細胞死のメカニズムに活性酸素が関わっていると言われてはいますが、いつ活性酸素が発生するのか、また活性酸素はどのタンパク質をキズつけるのかという事は、まだよくわかっていません。私たちはここに注目して、活性酸素がいつ、どのタンパク質をキズつけるのかを明らかにしようとしています。

グルタミン酸に似た天然の物質で興奮毒性を引き起こすカイニン酸という薬剤をラットに投与して、興奮毒性による神経細胞死の実験モデルとして使用しています。カイニン酸を投与したラットは神経細胞死を起こします（図1）。カイニン酸投与後の時間経過を追っていくと、活性酸素による細胞のキズは、かなり早い時間にできる事が分かってきました。また同時に、特定のタンパク質が活性酸素によってキズついており、活性酸素からの攻撃に特に弱いタンパク質がある事も分かってきました（図2）。今後、酸化ストレスに弱いタンパク質が何であるかを決定すれば、そのタンパク質が担う機能の低下が興奮毒性による神経細胞死に関係することが明らかになります。このことは同時に、活性酸素によって損なわれる機能を回復させることで神経細胞死を軽減できる可能性が考えられるため、治療の際の標的分子として提唱したいと考えています。

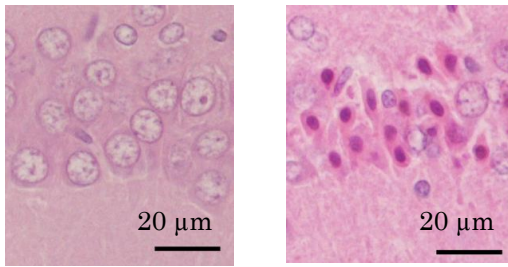


図1 正常な神経細胞（左）と細胞死を起こした神経細胞（右、濃く染まっている細胞が死んだ細胞）

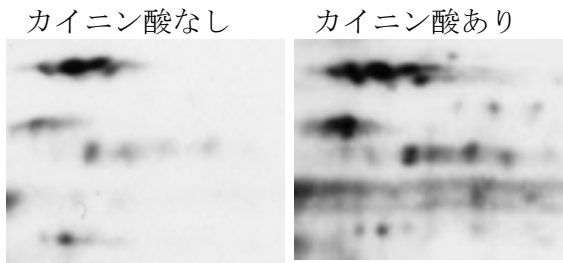


図2 活性酸素でキズついたタンパク質。カイニン酸ありの方がキズついたタンパク質が多くみられる