グルタミン酸受容体と神経疾患

AMPA, KA, NDMA 受容体

https://l-hospitalier.github.io

2020.9

1963 年抑制性シ ナプス後電位 IPSP: inhibitory postsynaptic potential の発見 でノーベル賞。

脊髄内には①軸索を脳まで伸ばし情報を送る上行性ニューロン②脊髄内での情報処 理をする介在性ニューロン3前根に軸索を送る運動ニューロンがある。 レンショウ細 胞:Renshaw cell は介在ニューロンで刺激を受けて、抑制性の側枝を運動ニューロンに 送る**反回抑制**(recurrent inhibition)を行い強直性痙攣による筋障害を予防する。 ショウ細胞は運動線維の抑制にグリシンを使う。 ストリキニーネはグリシン受容体を 遮断して痙攣をおこす。 中枢神経のシナプス研究は 1950 年代の初めに Eccles らに より脊髄運動ニューロンからの微小電極による細胞内電位記録で始まった。 枢神経の神経伝達物質としてアセチルコリンが Eccles らにより同定された。 その 20 年後の 1960 年代後半からドパミン、GABA、グリシン、グルタミン 酸、セロトニン、ノルエピネフリン、ヒスタミン、オピオイド、タキキニン、 エンドカンナビノイド、その他非常に多くの中枢神経系ペプチドが発見され た(Katzung 薬理学 9 版 p382)。<mark>【CNS の興奮性受容体】</mark>中性アミノ酸の GABA、グリシンが抑制作用を持つのに対し酸性アミノ酸のグルタミン酸は全 ての実験で興奮性を示した。これら3種のアミノ酸はCNSに高濃度に存在する。

グルタミン酸受容体はイオンチャネル共役型と代謝型受容体(mGluR は7回膜貫通型 **タンパク質**)に分かれ双方が活性化された時に興奮する。 グルタミン酸イオンチャン $\lambda \lambda \cdot 1 \alpha$ アミノ-3 ヒドロオキシ-5 メチル-4 イソキサゾールプロピオン酸 (AMPA) ② カイニン酸 kainate (KA) は non-NMDA 受容体とも言い Na⁺と Cl を制御する。 番目の③N-メチル-D-アスパラギン酸をアゴニストとする NMDA 型グルタミン受容体 は陽イオンの Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺を制御する。 通常、グルタミン酸は、AMPA (non-NMDA) 受容体に結合、Na⁺流入による神経伝達をする。 NMDA 受容体の活性化にはグルタミ ン酸とグリシンの同時結合が必要とされる。 同時結合が起きたとしても静止膜電位で は Mg²⁺イオンがチャネル孔を遮断している。 シナプス後電位が連続して発生、ある いは隣接する AMPA/カイニン酸受容体が活性化されると、NMDA 受容体遮断解除に 必要なシナプス後脱分極が生じる。 Ca^{2+} の細胞内流入は細胞死を起こすことがあり、 記憶の形成が一部ニューロンの細胞死で保持されるという説もある。 一部の進行性神 経変性疾患ではグルタミンの放出亢進や再取り込みの低下によりグルタミン酸の放出 →細胞内 Ca²⁺の増加→細胞損傷→グルタミン放出という正のフィードバックが生じ興 奮毒性 (excitotoxicity, 定義は過剰な細胞興奮が原因のニューロン死) が起きる。 ンチントン病、アルツハイマー病、筋委縮性側索硬化症(ALS)でグルタミン酸伝達系の 異常亢進がみられることから、NMDA 受容体非競合的阻害薬メマンチン(メマリー) が細胞死を予防し認知症進行を遅らせるというストーリーが完成、大量に処方されてい

#256

アリセプト

NPIスコアの変化

抑うつ、不安、アパシー・無関心に有効

妄想、興奮・攻撃性、易刺激性に有効



(riluzole) が生命予後を 2~3 か月延長

するというエビデンス (グレードA) が ある。 左は厚労省の資料。

イマー病に僅かに有効性があった。 軽 症例ではプラセボより優れていない」と。 2018/6 仏政府はドネペジル、ガランタ ミン、リバスチグミン、メマンチンの4 種を「医療上の利益が十分でなく、臨床 試験の患者の年齢と実際使用されてい る病人では年齢差がある」などの理由で 保険適用から削除。 ALS には電位開口 型 Na⁺チャネル拮抗薬リルゾール