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。



種子に 3%含ま れる。 化物より毒性が

脊髄内には①軸索を脳まで伸ばす上行性ニューロン②脊髄内での情報処理をする介在 性ニューロン3脊髄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 は介在ニューロンの一つで、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。 レンショウ細胞の抑制を制御するリガンドはグリシン。 殺鼠剤ストリキニーネはグリ シン受容体(GlyR)のアンタゴニストでGlyRを遮断、痙攣をおこす。 神経シナプス研究は1950年代初頭 Eccles らにより脊髄運動ニューロンから微 小電極での細胞内電位記録が始まった。 最初に同定された中枢神経の神経伝 達物質は Eccles らによるアセチルコリン。 約 20 年後 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)。【CNS の <mark>興奮性受容体】</mark>中性アミノ酸 **GABA**、グリシンが抑制作用を持つのに対し酸性アミノ 酸グルタミン酸は全ての実験で興奮性を示す。 これら3種のアミノ酸は CNS に高濃 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。 グルタミン酸イオ ンチャンネルは3種。 $(1)\alpha$ 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) と②カイニン酸 kainate (KA) 受容体、は non-NMDA 受容体とも言

#256

い Na⁺と Cl を制御。 3 番目の③N-メチル-D-アスパラギン酸がアゴニストの NMDA 型 グルタミン酸受容体は陽イオンの Na^+ , K^+ , Ca^{++} を制御。 通常、グルタミン酸は AMPA (non-NMDA) 受容体に結合、Na⁺流入により神経伝達。 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。 この同時結合が起き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。 シナプス後電位の連続的な発生、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。 Ca²⁺の細胞内流入は細胞死を起こすことがあり、記憶 や学習の形成は一部ニューロンの細胞死によるという説もある。 一部の進行性神経変 性疾患ではグルタミン酸の放出亢進や再取り込み低下により、グルタミン酸の放出→細 胞内 Ca²⁺の増加→細胞損傷→グルタミン酸放出、という正のフィードバックが生じ**過 剰な細胞興奮が原因のニューロン死:興奮毒性(excitotoxicity**)が起きる。 ハンチ 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 受容体の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つくられ、大量に処方されてい る。**【メマリーのエビデンス】**コクラン共同計画は 2019/3「メマンチンは中~重度のア

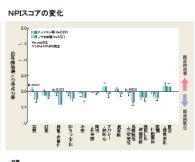
アリセプト

メマリー

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





1 年度~万度のアルッハイマー型部外収集者 (MMSF<20) 1,826段 (メマンチン科1,242号),プラ 1,016時1

ルツハイマー病に僅かに有効性があっ 軽症例ではプラセボより優れて 2018/6 仏政府はドネペジ いない」。 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 (riluzole) が生命予後を 2~3月延長するというエビデンス(グレ ードA) がある。 左図は厚労省資料。