



グルタミン酸受容体と神経疾患

AMPA, KA, NMDA 受容体

<https://l-hospitalier.github.io>

2020.9

感染対策の基礎知識

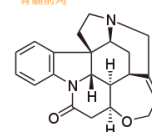
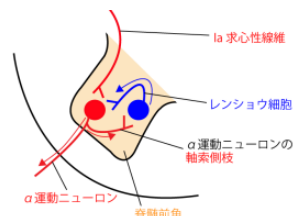
#256



J C Eccles

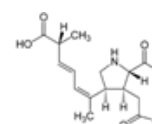
1963 年 抑制性シナプス後電位 IPSP: inhibitory postsynaptic potential の発見でノーベル賞。

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。中枢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¹⁾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 の興奮性受容体】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 に高濃度に存在。**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ネルは 3 種。①αアミノ-3 ヒドロキシ-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⁺, Ca²⁺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、筋萎縮性側索硬化症（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けられ、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～重度のアルツハイマー病に**僅かに**有効性があつた。軽症例ではプラセボより優れていない」。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（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。



ストリキニーネ
常緑樹マチンの種子に 3% 含まれる。
シアン化物より毒性が強い。

1987 年カナダのプリンス・エドワード島のムール貝食中毒で十数名に記憶喪失を遺した**ドウモイ酸**は海馬のグルタミン酸受容体に強く結合するアゴニスト。1966 年阪大の醍醐皓二が徳之島の紅藻から発見して醸造決定。



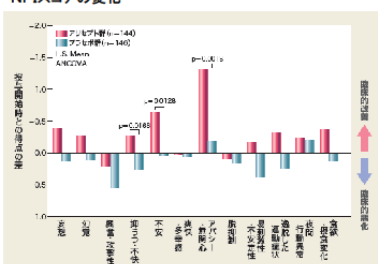
アリセプト

抑うつ、不安、アパシー・無関心に有効

メマリー

妄想、興奮・攻撃性、易刺激性に有効

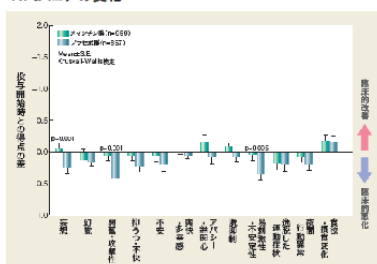
NPISスコアの変化



【知覚】
1) 基準値：重症のアルツハイマー型認知症患者 2009 (アリセプト 144名、プラセボ 146名)
【方法】
アリセプト 1mg/日またはプラセボ 1日 1回 (2週間経過後、NPISスコアにより、副作用 (SUS) が容認範囲内であった場合は 5mg/日または 28日経過後に 10mg/日へ増量した。副作用が認められなかった場合は 10mg/日増量された。

Gauthier S et al: Int J Geriatr Psychiatry 2002;14(4):389-404.

NPISスコアの変化



【知覚】
1) 基準値：重症のアルツハイマー型認知症患者 (NARSスコア) 1, 2, 3, 4 (メマンチン 1, 2, 3, 4, プラセボ 1, 2, 3, 4)
【方法】
メマンチン 2mg/日またはプラセボ 1日 1回 (2週間経過後、NPISスコアにより、副作用 (SUS) が容認範囲内であった場合は 5mg/日または 28日経過後に 10mg/日へ増量した。副作用が認められなかった場合は 10mg/日増量された。

Gauthier S et al: Int J Geriatr Psychiatry 2008;23(5):537-545.

アルツハイマー病に**僅かに**有効性があつた。軽症例ではプラセボより優れていない」。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（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。

¹⁾微小電極（Gerard-Graham-Ling microelectrode）による細胞内電位記録法は 1947 年初頭に開発。

G Ling & RW Gerard : J Cell Comp Physiol (1949)