



# 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



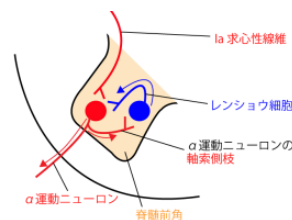
J C Eccles

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。

## 感染対策の基礎知識

#256

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。 レン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。 最初に中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)。 **【CNS の興奮性受容体】** 中性アミノ酸の **GABA**、**グリシン** が抑制作用を持つのに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ネル①  $\alpha$  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**) ② カイニン酸 kainate (**KA**) は non-NMDA 受容体とも言い  $\text{Na}^+$  と  $\text{Cl}^-$  を制御する。 3 番目の③ N-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  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  を制御。 通常、グルタミン酸は、AMPA (non-NMDA) 受容体に結合、 $\text{Na}^+$  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。 この同時結合が起きても静止膜電位では  $\text{Mg}^{2+}$  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。  $\text{Ca}^{2+}$  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  $\text{Ca}^{2+}$  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) を生ずる。 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」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  $\text{Na}^+$  チャネル拮抗薬リルズール (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。 左図は厚労省の資料。



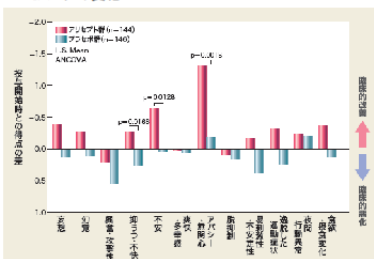
### アリセプト

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

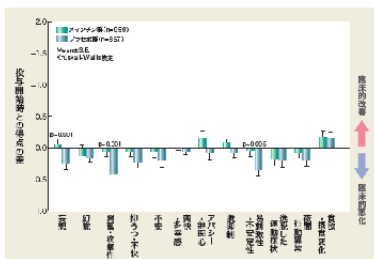
NPIスコアの変化



**対象**  
1 軽度~重度のアルツハイマー型認知症患者 2008 アリセプト群 144 例、プラセボ群 149 例  
**方法**  
アリセプト 15mg/日または 30mg/日を 18 週間投与し、NPIスコアを比較。 副作用 (50%) は軽度であった。アリセプト 15mg/日を 28 日間投与した後、副作用を比較して NPIスコアを比較した。

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

NPIスコアの変化



**対象**  
1 軽度~重度のアルツハイマー型認知症患者 (MMSF<27) 1,676 例 (メマンチン群 1,242 例、プラセボ群 434 例)  
**方法**  
メマンチン 20mg/日または 30mg/日を 4 週間投与し、NPIスコアを比較。 副作用 (50%) は軽度であった。メマンチン 20mg/日を 28 日間投与した後、副作用を比較して NPIスコアを比較した。

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」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  $\text{Na}^+$  チャネル拮抗薬リルズール (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。 左図は厚労省の資料。