



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

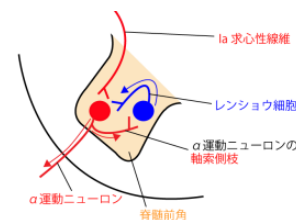


J C Eccles, 1963 年
抑制性シナプス後
電位
(IPSP: inhibitory
postsynaptic
potential) の発見で
ノーベル賞。

感染対策の基礎知識

#256

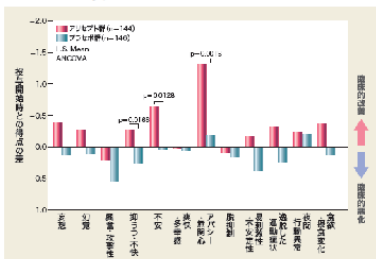
脊髄内には①軸索を脳まで伸ばし情報を送る上行性ニューロン②脊髄内での情報処理をする介在性ニューロン③前根に軸索を送る運動ニューロンがある。 レンショウ細胞: Renshaw cell は介在ニューロンで刺激を受けて、抑制性の側枝を運動ニューロンに送る**反回抑制** (recurrent inhibition) を行い強直性痙攣による筋障害を予防する。 レンショウ細胞は運動線維の抑制にグリシンを使う。 ストリキニーネはグリシン受容体を遮断して痙攣をおこす。 中枢神経のシナプス研究は 1950 年代の初めに Eccles らにより脊髄運動ニューロンからの微小電極による細胞内電位記録で始まった。 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) 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。 3 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 型グルタミン酸受容体**は陽イオンの Na⁺, K⁺, Ca²⁺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。 Ca²⁺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。 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る。 **【メマリーのエビデンス】** コクランは 2019/3 「メマンチンは中〜



アリセプト

抑うつ、不安、アパシー・無関心に有効

NPIスコアの変化



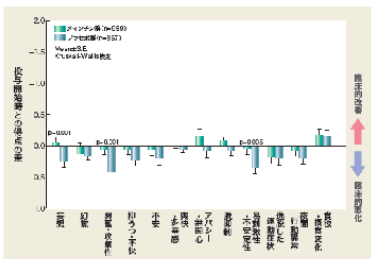
【対象】
1. 米国・フランスのアルツハイマー型認知症患者 2000 例 (アリセプト 144 例、プラセボ 144 例)
【方法】
アリセプト 1mg/日または 3mg/日を 11 週間投与し、NPIスコアを 4 週間 (投与後 4 週間) に測定した。アリセプト 3mg/日を 25 週間投与した患者は、投与後 25 週目に NPIスコアを測定した。

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

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. 米国・フランスのアルツハイマー型認知症患者 (ADAMS) 2000 例 (メマンチン 144 例、プラセボ 144 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 4 週間 (投与後 4 週間) に測定した。メマンチン 30mg/日を 25 週間投与した患者は、投与後 25 週目に NPIスコアを測定した。

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

重度のアルツハイマー病に僅かに有効性があった。 軽度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 については電位開口型 Na⁺チャネル拮抗薬リルズール (riluzole) が「生命予後を 2~3 か月延長する」というグレード A のエビデンスがある。 左は厚労省の資料。