

平成14年度薬学部公開講座

薬学講座 - くすりの科学 -

第1回「脳の不思議 - 遺伝子で判ること、判らないこと - 」

6月20日(木)午後7時~8時

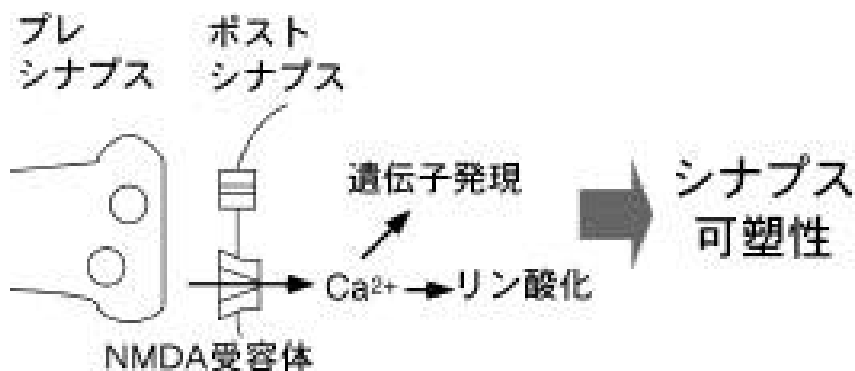
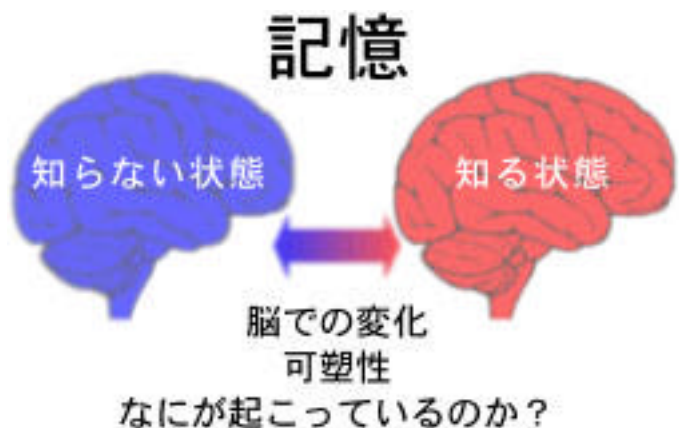
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

助教授 吉田 明(分子薬理学研究室)

我々が、からだを動かしたり光や音などを感じたり、過去のことを覚えていたり、喜怒哀楽を持つことは、全て神経の働きによるものと現在では考えられています。このような運動、感覚、記憶、情動といったことが引き起こされる脳の仕組みが、ある部分では次第に明らかとなってきました。それらの仕組みにも遺伝子の働きが深く関わっていることがわかってきました。今回の公開講座では、まず学習・記憶といった現象がどのようにして形成されているかについて、現在考えられている仮説についてご紹介します。次に、神経変性疾患と呼ばれるものの多くの疾患に共通する原因に、蛋白質のコンフォメーションの異常に元づく機構が存在することが判ってきました。この異常も遺伝子の異常から明らかとなってきたものです。アルツハイマー病やパーキンソン病といった疾患が含まれる、一群のコンフォメーション病について解説します。最後に、脳・神経系の疾患の治療法として将来が期待される、遺伝子治療や細胞製剤について概説します。

1. 記憶

何かを覚えると言うことは、それまでの知らない状態の脳から知る状態の脳へと変化したということになります。印象が強くないと覚えられない、別のことと関連付けると覚えやすいと言ったことが、体験的に実感できますが、実際の脳の神経回路においても同様の現象が観察されます。記憶という現象のモデルとして考えられる長期増強現象には、グルタミン酸受容体のサブタイプであるNMDA受容体が重要な役割を果たしていることがわかっています。この受容体遺伝子を欠失させたマウスや発現を増加させたマウスで学習能力が、減少したり増強したりすることが報告されています。



2. コンフォメーション病

神経変性疾患の中には、特定の遺伝子に変異が生じることで疾患を発症するものが存在する。家族性アルツハイマー病などがこれにあたる。一方、遺伝的危険因子であるが、必ずしもアルツハイマー病を発症するとは限らない遺伝子変異も知られている。いずれの場合

合も、アミロイド蛋白質の沈着という現象が観察されており、この変性蛋白質が神経細胞を死に至らしめる。このような変性蛋白質がいくつかの神経変性疾患にて観察され、実際にこの変性蛋白質が神経細胞傷害の原因になっていることが判ってきており、このような疾患全体がコンフォメーション病と呼ばれている。ポリグルタミン病と呼ばれる蛋白質中のポリグルタミン領域が異常に長くなった蛋白質が蓄積し、神経変性へと結びつく一群の疾患もこの範疇にはいる。変性蛋白質が神経変性を引き起こすメカニズムはまだ明らかとはなっていないが、変性蛋白質による細胞のストレス応答あるいは転写調節阻害といったことが考えられている。

● 神経変性疾患における異常タンパク質の蓄積

Aβ	アルツハイマー病, ダウン症	老人斑, 脳血管アミロイド
α-Synuclein	パーキンソン病, Lewy 小体型痴呆症 多系統萎縮症	Lewy 小体 (神経細胞内) GCI (オリゴデンドロサイト)
プリオンタンパク質	Creutzfeldt-Jakob 病 Gerstmann-Straussler 症候群, 狂牛病	シナプス, 神経細胞, クル斑アミロイド
ポリグルタミン	球脊髄性筋萎縮症 ハンチントン病, 脊髄小脳失調症 (SCA), 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)	神経細胞核内封入体
SOD1	家族性筋萎縮性側索硬化症	Lewy 小体様封入体
Tau	アルツハイマー病, FTDP-17 進行性核上性麻痺, 皮質基底核変性症 Pick 病	神経原線維変化, グリア細胞内封入体, Pick 球
ABri	familial British dementia	脳・血管アミロイド
neuroserpin	neuroserpin 封入体を伴う家族性痴呆症**	Collins 小体 (神経細胞内)

細胞工学 Vol. 20 No. 11 2001年11月号より改変

3. 神経障害の再生医療

神経細胞は通常は生後に増殖性を示すことはないと考えられていた。したがって、障害を受け脱落した神経細胞の代わりはないということになる。これまでは残った神経細胞の機能を亢進するような薬物処置が治療法として用いられていた。しかし新たに神経細胞を幹細胞より作り出してそれを障害部位に移植する治療法が研究されている。また、成人の脳においても新たな神経細胞となれる神経幹細胞が存在していることが分かり、この神経幹細胞を活性化し神経を新生することで脱落した神経細胞を補うといった再生医療の研究が進められている。

