

SCIENCE TOPICS

アポトーシス誘導に関与するアニオンチャネルとその活性化シグナルの同定

自然科学研究機構生理学研究所
細胞器官研究系・機能協関研究部門 清水貴浩

アポトーシス時には、持続的な細胞縮小化 (Apoptotic Volume Decrease : AVD) が伴われるが、私達はこの AVD に容積感受性外向き整流性 (VSOR) アニオンチャネルの活性化が関与していることをはじめて証明した。通常 VSOR アニオンチャネルは、細胞膨張が生じることにより活性化するが、アポトーシス誘導時には細胞膨張がないにもかかわらず、異常活性化することがわかった。アポトーシス誘導はミトコンドリア刺激を介するものとデスレセプター刺激を介するものに大別されるが、VSOR アニオンチャネル活性化はいずれの場合にも観測された。また、ミトコン

ドリア仲介性アポトーシス誘導の場合の VSOR アニオンチャネル活性化シグナルは活性酸素種 (ROS) であり、この ROS の除去や産生阻害により AVD 及びアポトーシス死が抑制されることが明らかとなった。アポトーシス死は脳や心臓の虚血・再灌流障害や、抗癌剤による癌細胞死誘導にも関与しており、これらに対する臨床的取り組みに VSOR アニオンチャネルやその活性化シグナルをターゲットにすることができる可能性も拓かれた。これらの結果は、米国科学アカデミー紀要 (PNAS) に発表された (Shimizu, Numata & Okada 2004 PNAS 101, 6770-6773)。

シナプス前の活動電位なしに生じるシナプス後の活動電位： シナプス前カルシウムチャンネルとしてのP2X受容体による シナプス伝達の誘発

東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 神経科学研究部 神経生理学研究室 繁富英治

細胞内化学反応のエネルギー供与体であるATPは、特定の条件下に細胞外に遊離され、さまざまな細胞応答を誘発する。90年代前半以降、細胞外ATP濃度の上昇を細胞反応に変換する分子として、受容体チャンネルであるP2X受容体と代謝型受容体であるP2Y受容体が同定された。特に、P2X受容体チャンネルは、脳における豊富な発現、および、静止状態において示す高いカルシウム透過性から、神経細胞の興奮性制御において重要な役割を担っていると予想されてきたが、脳内におけるその機能はほとんど理解されていないままであった。

内臓感覚情報の受容・統合中継核である孤束核尾側部は、P2X受容体チャンネルを高密度に発現し、その活性化は著明な自律応答を誘発する、そ

の分子細胞機構を明らかにするために、脳スライス孤束核ニューロンから微小興奮性シナプス後電流を記録し、活動電位あるいは電位依存性カルシウムチャンネルに依存しないグルタミン酸放出を解析した。その結果、P2X受容体はシナプス前終末における効率的なCa²⁺流入源として働き、複数のグルタミン酸含有シナプス小胞の同期的な放出を高頻度に誘発することによってシナプス後ニューロンに活動電位を発生させることを証明した。この事実から、脳内のP2X受容体の重要な機能は、ATP活性化型シナプス前カルシウムチャンネルとして、細胞外ATP濃度の上昇に応答して直接的に「シナプス伝達」を誘発することにある、という可能性を提唱した (Journal of Neuroscience 24 : 3125-3135, 2004)。

[図は学会ホームページ <http://wwwsoc.nii.ac.jp/psj/>を参照]

生理科学分野における最近の会員各位ご自身やその関連分野における目立った研究成果や論争について、学会ホームページ (HP) に簡単に判りやすい解説として取り上げ、生理学会内外に広く生理学の重要性を訴えております。会員の皆様の奮ってのご投稿および候補著者のご推薦をお願いいたします。

なお、そのHP掲載のお知らせのため、テキストは本誌にも自動的に転載・紹介しております。但し、図は直接学会HPをご参照いただきますようお願いいたします。編集・広報幹事