

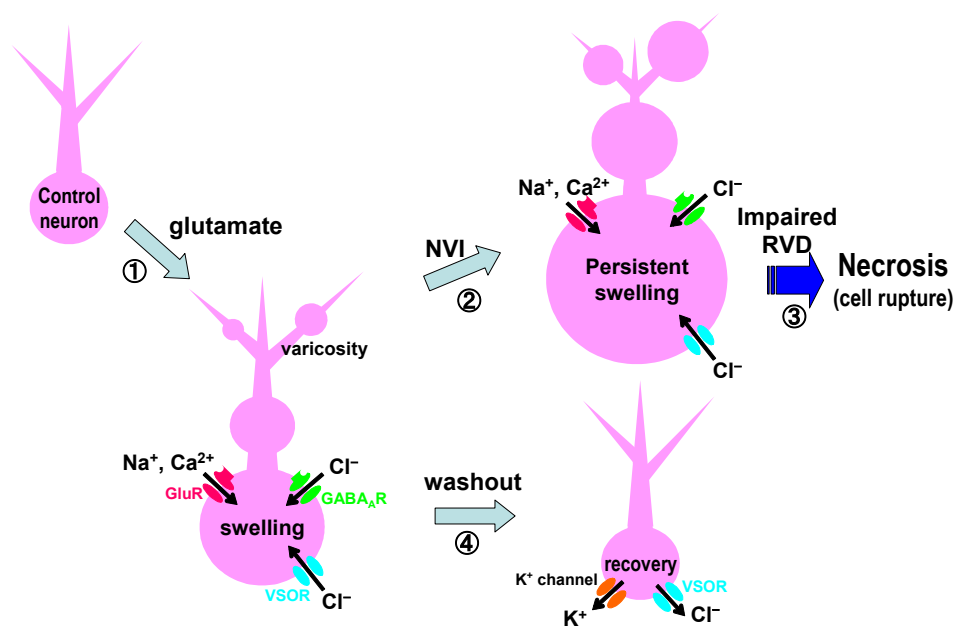
「生理研リサーチトピックス」

過興奮によるニューロンの膨張とネクローシス死の誘導メカニズムの解明：容積感受性クロライドチャネルの役割

細胞器官研究系 機能協関研究部門

グルタミン酸受容体の過剰刺激による神経細胞死は過興奮性毒性と呼ばれ、虚血やてんかんなどの病態に深く関連していることが知られている。今回我々は、グルタミン酸受容体の持続的な活性化が神経細胞の膨張をもたらしてネクローシスを引き起こすメカニズムを検討し、容積感受性外向き整流性 (VSOR) Cl^- チャネルが重要な役割を果たしていることを明らかにした。VSOR チャネルは細胞膨張によって活性化され細胞容積調節（膨張から正常容積への回復）を担うチャネルであるが、過興奮刺激によっても活性化される。過興奮時に見られる神経細胞の持続的な膨張には、VSOR チャネルを介する Cl^- の流入が必要で、このチャネルを薬剤により抑制すると過興奮による神経細胞の膨張もネクローシスも抑えられる。また細胞死を引き起こさない短時間の過興奮刺激の後には、膨張した神経細胞は元の容積に回復することができるが、VSOR チャネル阻害剤によってこの回復は抑制された。このように VSOR は過興奮が長時間持続する場合には傷害を悪化させ神経細胞のネクローシスを誘導し、短時間でマイルドな場合にはその後の回復に働くことが明らかとなった。

Inoue H & Okada Y (2007) Roles of volume-sensitive chloride channel in excitotoxic neuronal injury. J Neurosci 27: 1445-1455.



図の説明：過興奮性神経細胞傷害における VSOR チャネルの役割。グルタミン酸受容体

(GluR) が過剰に活性化されると、GluR を介するカチオンの流入と、VSOR チャンネルと GABA_A 受容体を介する Cl⁻の流入によって細胞内への水の流入が駆動され、神経細胞は膨張する (過程①)。過興奮刺激が持続するとさらに VSOR チャンネルの活性化が促進されて Cl⁻流入経路が増加するため膨張も促進され (過程② NVI : necrotic volume increase)、細胞容積調節能 RVD (regulatory volume decrease) が阻害され、ついには形質膜が破れてネクローシスに至る (過程③)。一方、細胞外のグルタミン酸が除去されると、VSOR チャンネルを介する Cl⁻流出と K⁺チャンネルを介する K⁺流出によって水の流出が駆動され、神経細胞は元の容積に回復する (過程④)。

Excitotoxicity is associated with stroke, brain trauma and a number of neurodegenerative disorders. In the brain, during excitotoxic insults, neurons undergo rapid swelling in both the soma and dendrites. Focal swellings along the dendrites called varicosities are considered to be a hallmark of acute excitotoxic neuronal injury. However, it is not clear what pathway is involved in the neuronal anion flux that leads to the formation and resolution of excitotoxic varicosities. Here, we assessed the roles of the volume-sensitive outwardly rectifying (VSOR) Cl⁻ channel in excitotoxic responses in mouse cortical neurons. Whole-cell patch-clamp recordings revealed that the VSOR Cl⁻ channel in cultured neurons was activated by NMDA exposure. Moreover, robust expression of this channel on varicosities was confirmed by on-cell and nystatin-perforated vesicle patch techniques. VSOR channel blockers, but not blockers of GABA_A receptors and Cl⁻ transporters, abolished not only varicosity resolution after sublethal excitotoxic stimulation but also necrotic death after sustained varicosity formation induced by prolonged NMDA exposure in cortical neurons. The present slice-patch experiments demonstrated, for the first time, expression of the VSOR Cl⁻ channels in somatosensory pyramidal neurons. NMDA-induced necrotic neuronal death in slice preparations was largely suppressed by a blocker of the VSOR Cl⁻ channel but not of the GABA_A receptor. These results indicate that VSOR Cl⁻ channels exert dual, reciprocal actions on neuronal excitotoxicity by serving as major anionic pathways both for varicosity recovery after washout of an excitotoxic stimulant and for persistent varicosity formation under prolonged excitotoxic insults leading to necrosis in cortical neurons.