

1. 所属機関・職名・氏名: 群馬大学大学院医学系研究科・助手・高安 幸弘

2. 研究課題名: 虚血性神経細胞死における
グルタミン酸トランスポーターの機能的役割の解明

3. 米国側研究機関・共同研究者:
Department of Neuroscience, Albert Einstein College of Medicine
受入責任者: Prof. R. Suzanne Zukin

4. 派遣期間: 平成17年4月18日～平成18年1月17日(9ヶ月)

5. 研究の概要, 成果および意義(1000字):

グルタミン酸は中枢神経系における最も重要な興奮性神経伝達物質であり、グルタミン酸受容体によるシナプス伝達はさまざまな脳機能に重要な役割を持つ。一方、過剰なグルタミン酸受容体の活性化は容易に神経細胞死を誘導し、グルタミン酸の興奮毒性として知られている。急性あるいは慢性的な細胞外間隙におけるグルタミン酸の蓄積が興奮毒性の第一段階とされ、事実、脳梗塞やてんかんなどの急性疾患の他、ALSやHuntington病などのさまざまな慢性変性疾患において、グルタミン酸の蓄積に伴う興奮毒性の関与が示唆されている。

一方、生理的条件下では、グルタミン酸トランスポーターによる恒常的なグルタミン酸回収により細胞外グルタミン酸は極めて低濃度に制限され、興奮毒性が制御されている。私はこれまで、興奮性シナプス伝達におけるグルタミン酸トランスポーターの役割についての研究を主体に行ってきたが、この中で、グルタミン酸トランスポーターの阻害剤により、短時間で著しい細胞外グルタミン酸の蓄積が誘導された。これは、脳虚血(低酸素)条件下におけるグルタミン酸の蓄積の時間経過と酷似しており、虚血性神経細胞死とグルタミン酸トランスポーターの機能不全の深い関係を支持する所見であった。これらに関連し、近年、Rothsteinらのグループは、 β -lactam系抗生剤によるグルタミン酸トランスポーターの発現増強作用、及び同種の抗生剤によって処理された系ではグルタミン酸による興奮性神経細胞死に対する耐性効果が得られたことをNature誌に報告した(Nature 433, 73-77, 2005)。

今回の派遣先であるDr RS Zukinラボの1つの研究の柱は、虚血性神経細胞死における細胞内メカニズムの解明であり、研究室ではさまざまな分子生物学的手法によるアプローチが可能な他、ラットの*in vivo*虚血モデルが確立している。滞在期間中の数ヶ月間をかけて安定した*in vivo*虚血モデルの作成法を学び、これを利用して、まず β -lactam系抗生剤による神経細胞死に対する耐性効果を*in vivo*レベルにて観察した。具体的には、まず初めに、虚血後1週間での海馬CA1領域の錐体細胞の選択的神経細胞死に、抗生剤投与群とコントロール群とで差が生じるかを組織化学的に調べた。この結果は現在解析の途中であるが、さらに今後、グルタミン酸トランスポーターの発現量の経時的変化やグルタミン酸貯留の程度を、分子生物学的手法や電気生理学的手法を用いて詳細に調べていく予定である。これらの実験結果から、 β -lactam系抗生剤投与に関連して、グルタミン酸トランスポーターの機能不全と興奮毒性の関係がさらに明らかになれば、 β -lactam系抗生剤の新たな使用方法に対しても基礎実験的エビデンスを提供できると考える。

6. その他(実施上の問題点, 特記事項)

特記事項なし