



研究ノート

ニューロンの死

晶 中 寛*

Neuronal Death

Key Words : Apoptosis, Neurotrophic Factor, Alzheimer's Disease, Programmed Cell Death, Dementia

ニューロンの死が、科学上の問題として多くの研究者の関心を呼んでいる。研究者の関心はニューロンの死の細胞内分子メカニズムを知りたいことにある。そのカギを知ることは脳の様々な疾患の治療に役立つものと考えている。

ニューロンの死の研究はこの数年になって急速な進展を見せている。生物学者にとって、生命の探求は生きることの分子基盤を明らかにすることに、多くの努力が払われてきた。分子生物学、バイオテクノロジーと研究の手段は急速に進歩した。生命の神秘は次第に解き明かされてきていると言っているだろう。

しかし、死は多くの研究者にとっては研究の対象とはなり得なかった。死は研究するにはあまりにランダムな現象である。生は秩序だったシステムにのっている。死はそうは見えない。

今なぜ死の研究が花形になってきたのであろうか。これは細胞の死が必ずしも個体にとっては不都合ではなく、個体の中では、細胞個々の死はむしろ個体の生にとって重要である場合があることによる。個体の中では、細胞が生と死のドラマを演じており、一方で細胞の死がなけ

れば個体の生が守られないこともある。

個体にとって必要な死が今アポトーシス(apoptosis)と呼ばれる死のスタイルをとっているとされている。アポトーシスによる細胞の死は形態的に核の変性から始まる。アポトーシスによる細胞の死はニューロン以外にも多くの細胞で観察されている。それらの死には共通のスタイルがあり、類似の分子装置が発動しているとされる。

アポトーシスによる死は受動的ではなく能動的である。能動的なあたかも自殺のような経過をたどる。細胞には自殺プログラムが遺伝子に書き込まれていて、この遺伝子が発動すると、細胞は自らを殺す。すなわちアポトーシスでは致死遺伝子の発動が必要で、その産物は致死タンパク質として働くのである。

アポトーシスはニューロンの発生過程の形態の形成時にみられる。ニューロンにとっての形態の形成は、シナプス形成である。神経系はニューロン同士の精密な回路の形成によって初めてその機能が生まれる。この神経回路網の接合点、ニューロンとニューロンあるいはニューロンと筋肉などの細胞との接点、をシナプスという。

ニューロンは発生の初期に将来必要な数の約二倍の細胞を作る。この過剰に作られた細胞は、シナプス形成時にアポトーシスによって死ぬ。ニューロンは軸索をのびし、標的組織にたどりつきシナプス形成をする。シナプス形成し損なったニューロンが死ぬことになる。シナプス形成によってニューロンは標的組織からタンパク質性の因子を受け取ることが知られている。神経

* Hiroshi HATANAKA
1944年10月26日生
1967年京都大学・理学部・化学科卒業
現在、大阪大学蛋白質研究所、蛋白質生合成部門、教授、理博、神経生化学
TEL 06-879-8624
FAX 06-879-8626
E-Mail hatanaka@protein.osaka-u.ac.jp



栄養因子と呼ばれるタンパク質である。よく知られているタンパク質である神経成長因子の仲間である。

アポトーシスは必ずしも、発生の初期だけに起こる現象ではないことも最近明らかにされた。ニューロンは、分裂しない細胞である。与えられたメンバーで一生を生きなければならない。死のシグナルがニューロンに発動してアポトーシスが生じれば、メンバーは減るが補充は出来ない。脳の老化に伴う疾患の多くはニューロンのアポトーシスに関係しているとされる。アポトーシスの分子機構の解明が生物学の緊急の重大な課題となっているゆえんである。

脳神経系における疾患の分子レベルでの機構解明は、アルツハイマー病やパーキンソン病に代表されるように、今だ有効な治療法が確立されていないものが多く、特にその主たる原因となるニューロンの死の機構解明については、今後の成果を持つところが大きいものとなっている。

中でも、アルツハイマー病の治療は社会的要請も含め、ニューロンの死の研究の主要な課題であり、こうした神経疾患にアポトーシスに関与しているかについては極めて関心の持たれる問題となってきた。

アルツハイマー病では大脳皮質に、 β タンパク質が蓄積することが知られている。このペプチドは42個のアミノ酸からなっている。その前駆体は大きな膜タンパク質であり、脳内で分解されてできる破片である。この破片の蓄積はアルツハイマー病の発症と深く関わるものと考えられている。

β タンパク質はニューロンに与えると、ニューロンの死を生じさせる。この死はタンパク質合成阻害剤によって防ぐことができる。すなわち、死は能動的であり自殺プログラムに乗ったアポトーシスである。また、核内DNAの断片化、核の濃縮など、アポトーシスの特徴的な傾向も示し、 β タンパク質とアルツハイマー病の発症機構との因果関係にアポトーシスに関与するものと思われる。

同じような知見が、 β タンパク質だけでなく、神経伝達物質の一つであるグルタミン酸による

細胞死、これは虚血に伴うニューロンの死と関連している、さらにパーキンソン病モデルとして知られるある種の神経毒によるニューロンの死、あるいはクロイツフェルトヤコブ病を発症させるプリオンタンパク質の断片でも、アポトーシスのメカニズムを介して死が誘導されていることが示された。

今後さらに様々な実験系を用いることにより、ニューロンに備わる生と死の調節機構との関連が検討されていくであろう。酸素によって誘導される脳のニューロンの死もそうである。脳は体重の2パーセントにすぎない臓器であるにもかかわらず、その酸素消費量は身体全体のおよそ20パーセントにおよぶことが知られている。

このことは、ニューロンのエネルギー代謝の特異性、すなわち、神経活動の維持に必要な多量のエネルギーを、酸素を消費する好氣的なエネルギー代謝系、このエネルギー獲得系は最も効率がよい、から得ているからである。

しかしながら、反面、こうした高酸素消費は、分裂を停止した細胞であるニューロンが、その長い一生のなかで絶えず酸素ストレスに曝されていることを意味するものである。すなわち、酸素はエネルギーを得るためになくてはならない気体である。それと共に、ラジカルが容易に発生し、細胞に対して毒性を発揮する気体でもある。その結果生じる細胞障害が、脳血管障害や老化の過程でみられるニューロンの死の原因となっている。とくに最近、酸素ラジカルによる障害がグルタミン酸やパーキンソン病に関連するある種の神経毒によるニューロンの死と深く関わっていることが明らかとなってきた。

今、ニューロンに酸素ラジカルを与えてみる。たとえば簡単には培養に用いるインキュベーター内の気相の酸素濃度を調節することによりニューロンに与える酸素量を変化させ、この時生じる酸素ラジカルがニューロンの生存に与える影響を調べることで出来る。空気の気相酸素濃度は21パーセントである。これを、たとえば50パーセントにあげてやればよい。その結果、酸素量の増加にともなってニューロンの死がみられる。酸素によって誘導されるニューロンの死の生化学的性質について調べると、このニューロンの

死はアポトーシスによるものであることがわかった。

アポトーシスは今や、一般的な細胞死の代表的な存在となってしまった。アポトーシスは、がん、エイズ、自己免疫疾患、脳における神経の変性疾患などの成因の一つとさえ考えられている。これは、アポトーシスの死が秩序をもっており、細胞内のシグナル伝達の仕組みに乗って働くとされているため、何かの刺激が、その伝達経路を襲えばアポトーシスが結果として生じるのである。

死が、細胞の無秩序で生じてしまうものであれば、むしろ疾患などの際にも、そうやたらと起こるものではないであろう。起こっては困る。秩序をもつからこそ、その経路へクロスする刺激がアポトーシスを誘導してしまうのではなかろうか。アポトーシスは、細胞内でのシグナル伝達経路をもっているものと考えられている。細胞外からの多くの刺激は、この経路に触れる可能性があるのである。

脳の中でおそらくアポトーシスを引き起こす可能性のある刺激は頻繁に起こっているに違いない。そのほとんどは、細胞内の抑制機構によって抑えられている。例えば、ラジカルの消去に働くSOD、ニューロンの興奮によって惹起される細胞内の適度なレベルのカルシウムイオン、そして前がん遺伝子産物のBcl-2、細胞外からの神経栄養因子の生存維持効果などが働いている。

アポトーシスの感受性に対して変化を与えることが、神経疾患においても極めて重要な疾患

治療への試みとなるのではなかろうか。アポトーシスをむしろ促進させれば、不要な細胞をきれいに除去できる。ニューロン系ではないが、がん細胞への攻撃方法として有効であろう。アポトーシスの抑制は広範な神経疾患に対して根本的な治療法を提供するかも知れない。

人の身体を作っているたくさんの細胞は協調して個体に維持に働いている。あるものは死ぬことで、あるものは生き続けることで個体の恒常性を保っている。アポトーシスというおそらく遺伝子に書き込まれている情報の発現制御は、多細胞生物における個体の維持機構に密接に関係していることだろう。アポトーシスは、単に一つの細胞の死の秘密に関わるだけではない。アポトーシスは、個体の生と死の重要な秘密の鍵を握る機構なのかも知れない。

「ニューロンの生と死の問題は人が生きているあかしとして活動が続けるニューロンの回路網が、どのようにその生を全うしているのか、の問題である。ニューロンの回路網は人そのものである。そこには人として生きてきた全てが書き込まれている。とすれば、ニューロンの生と死の問題は人の生と死の問題であり、人としての生き方を考える基盤となるのかもしれない。ニューロンの回路網を形作るのも、作り替えるのも、そしてニューロンの生と死とコントロールするのもニューロンの伸ばした手足からの、そして個体として生きている環境からの働きかけによって支配されているのだから。」(島中寛、モノとしての「脳」—ニューロンの生と死のなぞ—、講談社、1994)

