

「脳死」に限りなく近付き、更に脳死認定時期を移動させ得るのであろうか？

2.

脳傷害とグリア細胞

—グリアドパミントランスポーターの役割—

(東京医科大学薬理学講座
難病治療研究センター創薬部門)

稲津正人, 武田弘志, 松宮輝彦

脳は短時間でも低酸素、低血糖などの虚血状態におかれると、神経細胞が脱落する現象が知られている。この神経細胞の脱落は、虚血直後ではなく数日後から始まる現象で、遅発性神経細胞死と言われている。このような神経細胞死を伴った虚血巣に対する治療は非常に困難な状況にある。最近、自己複製能と多分化能を兼ね備えた神経幹細胞の神経新生の可能性が報告され、神経再生としての新たな治療展開が期待されている。しかしながら、現在の脳虚血に対する治療は、ischemic penumbra 領域の機能回復を目的とし、神経細胞保護薬の投与や血栓溶解療法および脳低温療法などが臨床応用されている。脳虚血による神経細胞障害の機序には、興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸による神経の過剰興奮が関与していることが強く示唆されており、この過剰興奮に伴う神経細胞内への Ca^{2+} の過剰流入により、種々の酵素が異常に活性化され細胞機能が破綻すると考えられている（グルタミン酸過剰刺激仮説）。更に、脳虚血の急性期には大過剰のドパミンが放出され、ドパミン由来のヒドロキシラジカルによる神経細胞障害が引き起こされる。これらの傷害部位においては、グリア細胞（アストロサイトおよびミクログリア）の活性化を伴った集積が観察される。特に活性アストロサイトは、塩基性繊維芽細胞成長因子（bFGF）や上皮増殖因子（NGF）などの神経栄養因子やサイトカインなどを産生することにより、神経細胞の生育や神経突起の進展を促進し、傷害された神経を修復する役割を持つと考えられている。更に、最近になって種々の神経成長因子や抑制因子の産生機能、神経伝達物質の受容体やイオンチャネルの存在などが明らかにされ、アストロサイトと神経細胞の間により密接な相互作用があること

が報告されている。またアストロサイトには、神経細胞と同様に神経伝達物質を細胞間隔から取り除く輸送システムであるトランスポーターが存在していることから、脳虚血、神経変性疾患、脳浮腫など、中枢神経系における様々な病態と密接な関係があると考えられている。

我々は、アストロサイトへのドパミン取り込み機構について検討した結果、神経細胞における取り込み機構とは異なることを明らかにした。更に、bFGF や EGF によりグリアドパミントランスポーターの発現やトランスロケーションが促進的に調節されていることも明らかにした。これらの知見より、bFGF や EGF によるグリアドパミントランスポーター機能の活性化は、脳虚血時に過剰放出されるドパミンのクリアランス機構に重要な役割を担っていると推察され、神経細胞保護作用としての役割を持つと考えられる。よって、脳虚血における新たな治療メカニズムとしてグリアドパミントランスポーターを活性化することは、神経細胞障害に対する新規治療方法と考えられる。

3.

サイクロスポリン A の脳神経保護作用

(東京医科大学麻酔学講座)

松本晶平

近年、免疫抑制剤として知られるサイクロスポリンA (CsA) 及び、FK506 による脳神経保護作用が相次いで報告されている。Rat 全脳虚血モデルにおいて、CsA は虚血前投与及び後投与で、FK506 は虚血前投与で遅発性神経細胞死を抑制し、Rat 局所虚血モデルでは FK506 の後投与は梗塞巣の容積を縮小させる。CsA と FK506 は、イミューノフィリンと呼ばれる小分子と結合し、脱リン酸化酵素カルシノイリンをブロックし、T細胞の活性化を抑制して免疫抑制作用を発揮する一方、nitric oxide synthase の活性化とそれに続く NO の発生を抑制することで、虚血再灌流障害を改善すると考えられていた。しかし、Rat の全脳虚血モデルで、虚血後に投与された FK506 が CsA に比べ抗虚血作用が弱いこと、Rat の低血糖脳障害モデルで CsA が顕著な保護作用を示すにもかかわらず、FK506 には保護作用が