

神経細胞の生と死

大阪大学・蛋白質研究所 畠 中 寛

ヒトの脳は 10^{12} 個もの神経細胞で構成されている。この多数の神経細胞の集団がヒトをヒトたらしめているのである。ヒトの生においてその果たしている役割はあまりに大きい。成熟時には天文学的数字になる神経細胞の数も発生期の早い時期における神経細胞の芽となるヒト胎児期に分裂増殖し一分間に 25 万個の割合で増えている。神経細胞の数は一定数に達して、後は二度と分裂をしない。死は神経細胞の総体としてはマイナスの局面のみである。

さて、この神経細胞死には発達段階に応じた様々な死が知られている。神経回路形成といった未分化段階での神経細胞の死は形態的にアポトーシスと呼ばれ、最近注目されてきている。しかし、神経細胞死の問題でヒトにとってより重要なのは、成熟した神経細胞系で生じるものであろう。神経細胞死を、今、仮に 4 種のカテゴリーに分けて考えてみる。即ち、

- ①神経回路形成に伴う予定神経細胞死
- ②脳神経系の障害と神経細胞死
- ③神経疾患と神経細胞死
- ④脳の老化と神経細胞死

である。

最近、これら一見異なる神経細胞死の様々なタイプが、実は共通の細胞内分子機構に担われたものと考えられ始めた。アポトーシスがそれであり、アポトーシスは神経回路形成期のみに限って生じる現象ではないというのである。

神経細胞死の研究の多くは培養系を用いてなされることが多い。脳虚血に伴う細胞死モデルとしてよく用いられる興奮性アミノ酸による培養海馬神経細胞の死についても、その死が DNA の断片化を伴うことから、アポトーシスであるとの主張がある。また、パーキンソン病発症に関わる神経毒である MPP⁺ を培養中枢神経細胞に加えた際に生じる死、アルツハイマー病患者脳に蓄積する β アミロイドを培養海馬神経細胞に与えた時の死、さらにクロイツェルヤコブ病の発症に関係するプリオン蛋白質の断片ペプチドによる培養海馬神経細胞の死、などについてもアポトーシスの可能性が指摘されている。

さて、我々の用いている培養中枢神経細胞のアポトーシスモデルがある。ここでは海馬神経細胞を高酸素気相下におくことによる死がアポトーシスの形態をとることを明らかにしたものである。脳は高い酸素消費量を示すことが知られており、これは神経細胞の持つ多エネルギー消費 (ATP 消費) によるものである。多酸素消費は神経細胞の持つ酸素代謝の特殊性を意味している。このことは神経細胞が酸素毒に対しても他の臓器細胞にはみられない抵抗性を持つ可能性があるものと考えられる。我々は培養中枢神経細胞が分化に従ってその酸素抵抗性を増すこと、分化促進に働く塩基性繊維芽細胞増殖因子が酸素毒抵抗性を増す作用があること、また、モデル培養神経細

胞である PC12 細胞が NGF により分化することにより酸素抵抗性が上昇することなどを明らかにしてきた。これらの結果から我々は高酸素気相下での培養神経細胞の死が、アポトーシスではないかと考えたのである。

細胞内の酸素代謝に伴って生じる酸素ストレスが、老化や疾患の原因となる遍在的な細胞障害を引き起こすことが知られている。酸素ストレスへの防御機構の解明は、神経細胞の長期生存能力のみならず、酸素ストレスに起因する多くの神経疾患や脳血管障害の治療を考える上でも特に重要な問題であると考えられる。ラット胎仔海馬神経細胞を 50% 気相酸素濃度に設定したインキュベータ内で培養すると、培養 2~3 日後にはほとんどの神経細胞が死滅する。この死は、蛋白質や RNA 合成阻害剤あるいは高 K^+ 刺激により阻止されるなど、アポトーシスの特徴を持っていた。また、核内 DNA の断片化は高酸素負荷後、約 12 時間で観察され、24 時間後はより顕著となった。この断片化は cycloheximide の添加によって抑えられた。さらに、高 K^+ 刺激による生存維持効果は Ca^{2+} チャンネル拮抗薬で阻止された。細胞死に伴って高酸素負荷 10 時間後あたりから核が不規則な形態をとる様子が観察され、その後クロマチンの凝集や細胞膜および細胞内小器官の変性が観察された。しかしながら、免疫系の細胞でみられるような典型的な核の濃縮はほとんど起こらなかった。以上の結果は、高酸素負荷による培養中枢神経細胞の死は細胞内自殺メカニズムを介して誘導されているが、核の変性に関しては免疫系の

細胞とは異なるものであることを示している。

ここで紹介した酸素ストレスに伴う細胞死が、アポトーシスの形態をとることは極めて興味深いと思われる。また、本実験系は中枢神経細胞のアポトーシスの細胞内分子機構を調べる上でも有用なモデル系となることが期待される。

神経細胞の一生の過程の中で生じる死の多くに共通のメカニズムがあるのか、それはアポトーシスとどこまで類似しているのか、今後に残された問題は多い。神経細胞の発達過程に応じた局面での神経細胞死の最もキーポイントとなるのは、神経細胞が非分裂細胞であるということであろう。生体情報を制御するが故の制約であろうが、生物であるが故に背負っている死の問題がここに集約されていると言っているだろうか。ここに神経細胞死研究の最も重要な意義があり、現代神経科学研究の重要なテーマとなっている所以である。

1. Kushima Y, Tsukui H, et al (1990) *Brain Res.* **536**, 16-22.
2. Enokido Y & Hatanaka H (1990) *Brain Res.*, **536**, 23-29.
3. Enokido Y, Akaneya Y, et al (1992) *Brain Res.*, **599** 261-271.
4. Enokido Y & Hatanaka H (1993) *Neuroscience* in press.
5. 畠中 寛、(1992) 科学、**62**, 768-776.
6. 畠中 寛、(1992)「神経成長因子 ものがたり」羊土社、東京.