

29【F】1130

中枢ニューロンに発現する TRP チャネルの役割

The functional roles of TRP channels expressed in CNS neurons

○金子 周司¹, 赤池 明紀¹ (¹京都大学大学院薬学研究科)

中枢神経回路網におけるシナプス伝達は神経終末への Ca²⁺流入が引き金となることはよく知られており、それを担う電位依存性 Ca²⁺チャネルの存在や機能はこれまでに良く研究され、臨床応用にまで結びついた例も出てきた。一方、ニューロンにおいて活動電位に依存しない電位非依存性 Ca²⁺流入の存在と生理的ないし病態的意義については、ほとんど理解が進んでいない。我々は、ラット胎仔由来培養大脳皮質ニューロン（培養ニューロン）を用いて、諸種の受容体ないし薬物刺激で惹起される Ca²⁺流入と TRP チャネルファミリーとの関連について検討している。

最近、細胞の酸化還元状態の変化に応じて開口する Ca²⁺透過性チャネル TRPM2（LTRPC2）が見出された。培養ニューロンにおける TRPM2 の発現を免疫染色によって検討したところ、細胞体に TRPM2 の存在が確認された。Fura-2/AM を負荷した培養ニューロンに Ca²⁺不含条件下で H₂O₂ を適用すると一過性 [Ca²⁺]_i の上昇が観察され、H₂O₂ は細胞内貯蔵 Ca²⁺ の遊離を促進すると考えられた。H₂O₂ 適用後に Ca²⁺ 含有液に交換すると Ca²⁺ 流入による [Ca²⁺]_i 上昇が観察された。この Ca²⁺ 流入はストア感受性チャネル応答とは異なり、La³⁺ によって増強された。RT-PCR によって判明したラット TRPM2 遺伝子配列に基づいて作成した TRPM2 に対する低分子干渉二本鎖 RNA (siRNA) を培養ニューロンに処置すると、TRPM2 免疫染色の減弱、Ca²⁺ 流入の有意な減少、H₂O₂ 誘発細胞死の抑制が観察された。これらの結果から、H₂O₂ 誘発 Ca²⁺ 流入は TRPM2 で媒介されることが明らかになり、活性酸素種が神経細胞死を引き起こすプロセスに TRPM2 が関与している可能性が示唆された。