

カルパインとカテプシンの動態より見た霊長類の虚血性神経細胞死の病態と治療

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2022-05-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Yamashima, Tetsumori メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00065973

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



カルパインとカテプシンの動態より見た霊長類の虚血性神経細胞死の病態と治療

Research Project

All

Project/Area Number

09267215

Research Category

Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas

Allocation Type

Single-year Grants

Research Institution

Kanazawa University

Principal Investigator

山崎 哲盛 金沢大学, 医学部, 助教授 (60135077)

Project Period (FY)

1997

Project Status

Completed (Fiscal Year 1997)

Budget Amount *help

¥1,800,000 (Direct Cost: ¥1,800,000)

Fiscal Year 1997: ¥1,800,000 (Direct Cost: ¥1,800,000)

Keywords

海馬 / CA1 / 脳虚血 / 神経細胞死 / カルパイン / カテプシン / CA-074 / サル

Research Abstract

海馬のCA-1ニューロンは近時記憶を担っているが、一過性の脳虚血に脆弱で短時間血流が途絶えただけでも、その数日後には壊死に陥り個体は記憶障害をきたす。この遅発性神経細胞死に関しては現在なおその病態はベールにおおわれており有効な治療法がない。

我々はサルの脳虚血実験で活性型muカルパインの基質はリソソーム膜に存在すること、及びmuカルパインの活性化が加水分解酵素であるカテプシンBのリソソーム外への放出を惹起することを示唆する知見を得た。即ち、活性型muカルパインのみを認識する抗体を用いた免疫染色を行うと、虚血をかけていない海馬のCA-1ニューロンは全く染色されないのに対し、20分間の脳虚血を負荷後のCA-1ニューロンは、核周囲の胞体が陽性所見を呈した。しかも、免疫電顕により検索すると、空胞化したリソソーム膜に活性型カルパイン局在がみられた。従って、虚血後のCA-1ニューロンに特異的にmuカルパインの活性化が生ずること、及びin vivoでの活性型muカルパインの基質はリソソーム膜の膜蛋白かその関連蛋白であることが示唆された。さらに、抗カテプシンB抗体を用いた免疫染色を行うと、一過性の虚血後にはCA-1以外の海馬ニューロンはリソソーム内での染色性の増加を示すものであるのに対し、CA-1ニューロンは特異的にリソソーム外へのカテプシンの放出を示した。

以上より、CA-1ニューロンにおいて特異的に活性化されるmuカルパインは、リソソーム膜蛋白を限定分解する結果膜の断裂をきたし、カテプシンBがリソソーム外に漏

出するものと推定された。そこで、カテプシンBの特異的拮抗薬であるCA-074を虚血負荷後に投与すると、CA-1領域の約2/3のニューロンは軽度の虚血性変化を示すものの遅発性神経細胞死は免れていた。

Report (1 results)

1997 Annual Research Report

Research Products (8 results)

All Other

All Publications (8 results)

- [Publications] Tetsumori Yamashima et al.: "Inhibition of ischemic hippocampal neuronal death in primates with cathepsin B inhibitor CA-074 : a novel strategy for neuro protection based on calpain-cathepsin hypothesB" *European Journal of Neuroscitnce*. 10(in press). (1998) ▼
- [Publications] Takahiro Niyazawa et al.: "Protection of hippocampal neurons from ischemia-induced delayed neuronal death by hepatocyte growth factor : A novel neurotrod in factor" *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabofism*. (in press). (1998) ▼
- [Publications] Mitsuhiro Hasegawa et al.: "Membranous ultrastructure of human arachnoid cells" *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 56 · 11. 1217-1227 (1997) ▼
- [Publications] Akira Seto et al.: "Alteration of E-cadherin and α N-catenin immunoreactivity in the mouse spinal cord following peripheral axotomy" *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 56 · 11. 1182-1190 (1997) ▼
- [Publications] Tetsumori Yamashima et al.: "Prostaglandin D synthase(B-Trace)in human arachnoscl and meningioma cells-Roks as a cell marker or in cerebroshpinal fluid absorotion tumorigenesis and cdcification precess" *Journal of Neuroscience*. 17 · 7. 2376-2382 (1997) ▼
- [Publications] 山嶋哲盛: "脳虚血とプロテアーゼ -カルパイン-カテプシン仮説の提唱-" *実験医学*. 15 · 17. 2063-2069 (1997) ▼
- [Publications] 山嶋哲盛: "虚血性神経細胞死" *サイメッド・パブリケーションズ(東京)*, 189 (1998) ▼
- [Publications] 山嶋哲盛・木多真也: "髄膜をめぐる諸問題" *サイメッド・パブリケーションズ(東京)*, 157 (1997) ▼

URL: <https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-09267215/>

Published: 1997-03-31 Modified: 2016-04-21