

1. Describe the structural features of a chemical synapse.

サイズ



1. Describe the structural features of a chemical synapse.

サイズは電顕サイズ 1~2 μm

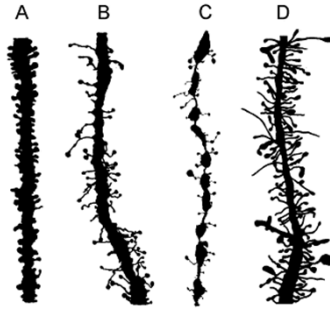
シナプス間隙は 20~40 nm

シナプス前部には小胞が含まれる.

シナプス後部には受容体がある

樹状突起スパイン

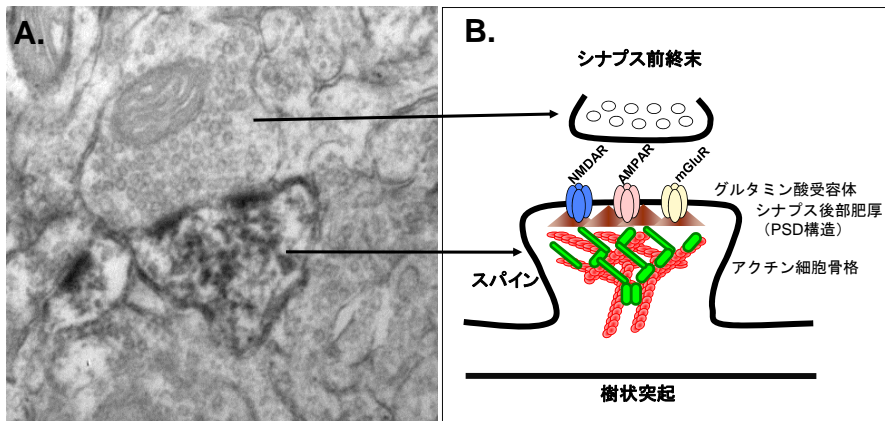
脳機能障害とスパイン形態の異常



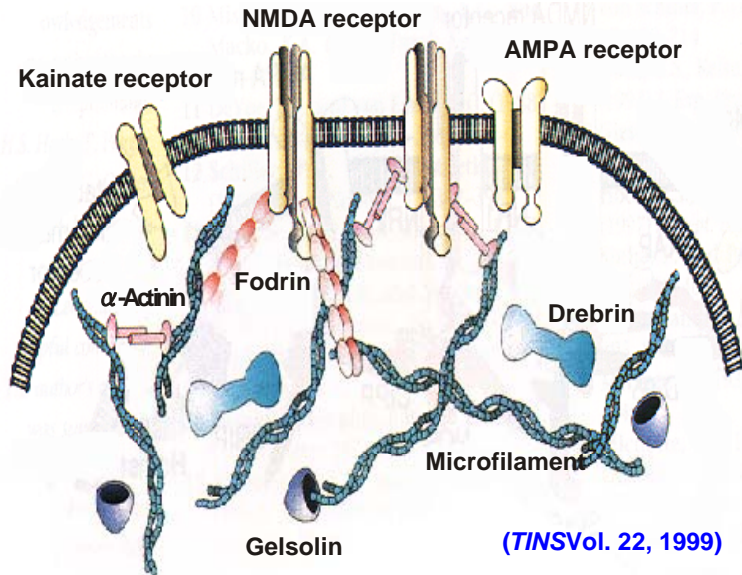
カメラルシーダ法により描かれた、ヒト大脳皮質錐体細胞の先端樹状突起スパインの形態 (Fiala JC, et al., 2002)

A. 神経障害の病歴のない6ヶ月幼児 (正常スパイン形態) Purpura, 1974
 B. 発達障害を持つ10ヶ月幼児 (長く曲がったスパイン) Purpura, 1974
 C. 重篤な神経行動疾患をしめす5.5ヶ月幼児 (樹状突起の膨隆と長く細いスパイン) Purpura, et al., 1982
 D. 脆弱性X症候群の成人 (高密度の長いスパインや大きなスパイン) Wisniewski, et al., 1991

スパインの微細構造と構造蛋白



スパイン可塑性を担う分子群



acetylcholine (ACh)

合成: Cholineとacetyl-CoAから**choline acetyltransferase (ChAT)**によって合成される。

放出: 活動電位により小胞単位でacetylcholineが放出される。(素量的放出)

botulinum toxinによるコリン作動性シナプス伝達の遮断

botulinum toxinはexocytosisを阻害する。

薬理作用: ムスカリン作用とニコチン作用

ムスカリン作用のアンタゴニスト: アトロピン、スコポラミン

ニコチン作用のアンタゴニスト: α -ブンガロトキシン、d-ツボクラリン

代謝: **cholinesterase**により加水分解される。

コリンエステラーゼ阻害薬

カテコールアミン

合成: チロシンから合成される

合成酵素: チロシン水酸化酵素(律速酵素)

Tyrosine→

カテコールアミン

合成: チロシンから合成される

合成酵素: チロシン水酸化酵素(律速酵素)

Tyrosine→dopa →

カテコールアミン

合成: チロシンから合成される

合成酵素: チロシン水酸化酵素(律速酵素)

Tyrosine → dopa → dopamine →

カテコールアミン

合成: チロシンから合成される

合成酵素: チロシン水酸化酵素(律速酵素)

Tyrosine → dopa → dopamine → norepinephrine →

カテコールアミン

合成: チロシンから合成される

合成酵素: チロシン水酸化酵素(律速酵素)

Tyrosine → dopa → dopamine → norepinephrine → epinephrine

カテコールアミン

合成: チロシンから合成される

合成酵素: チロシン水酸化酵素(律速酵素)

Tyrosine → dopa → dopamine → norepinephrine → epinephrine

代謝: monoamine oxidase (MAO) ミトコンドリア外膜
catechol-O-methyltransferase (COMT)

カテコールアミン

合成: チロシンから合成される

合成酵素: チロシン水酸化酵素(律速酵素)

Tyrosine → dopa → **dopamine** → **norepinephrine** → epinephrine

代謝: monoamine oxidase (MAO) ミトコンドリア外膜
catechol-O-methyltransferase (COMT)

その他の神経伝達物質

serotonin (5-hydroxytryptamine: 5-HT)

γ-aminobutyric acid (GABA)

glycine

glutamate (glutamic acid)

enkephalins

tachykinins

ATP

adenosine

薬物の投与経路について

Blood-Brain Barrier

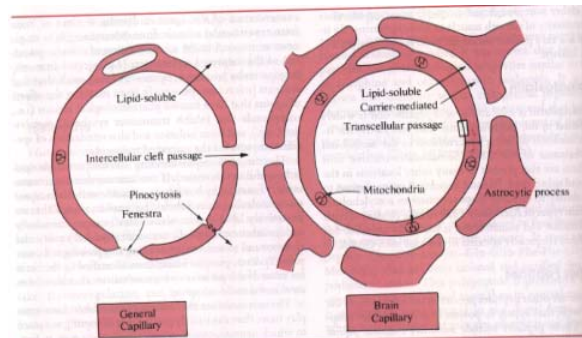


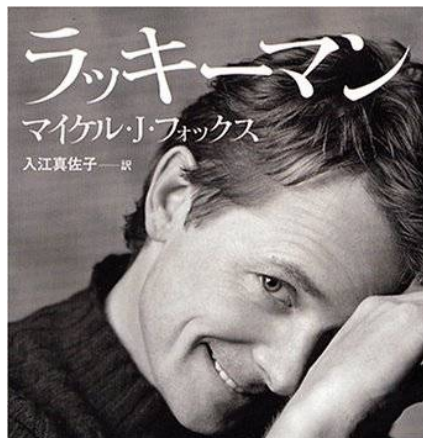
Figure 28-4. Major differences between a general (nonneural) and a brain capillary. In the brain capillary, the intercellular clefts are sealed shut by tight junctions. There are also reduced pinocytosis and no fenestrae. Exchange of compounds between the circulation and the brain must take place through the cells of the capillary wall, the major barriers of which are the plasma membranes (inner and outer) of the capillary endothelial cells. (From W. H. Oldendorf, Permeability of the Blood-Brain Barrier. In D. B. Tower [ed.], *The Nervous System*. New York: Raven, 1975, Vol. 1.)

パーキンソン病

アメリカ 100万人/2億8千万人
英国 30万人/ 6千万人
日本 12万人/ 1億2千万人
(1000人に1人)

患者の10%が若年性、90%が60-70歳代

パーキンソン病は贈り物



ほんとうに大切なものを
ぼくは、病気のおかげで手に入れた。
魂を震わす感動の自叙伝。

【解説:中野翠】

SB文庫

パーキンソン病の4症候

1. 振戦

身体各部分のふるえ、身体が静止しているときに顕著(安静時振戦)。

2. 筋肉の固縮

腕などの屈伸時がくがくと抵抗が感じられる。

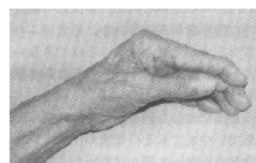
3. 緩慢動作(寡動・無動)

運動の開始が遅く、動作がのろい。

仮面様顔貌、小文字症。

4. 姿勢反射障害(姿勢保持障害)

姿勢を正常な状態に立て直すことが困難。
転びやすい。



振戦の鑑別

振戦： 中枢性に不随意に起こる、拮抗筋の交互または同時収縮による律動的運動

振戦の鑑別

- ふるえの時期
静止時(パーキンソン病)か姿勢時(本態性)か。
随意運動中に少なくなる(パーキンソン病)
- ふるえの分布
下肢に起こることはまれ(本態性)

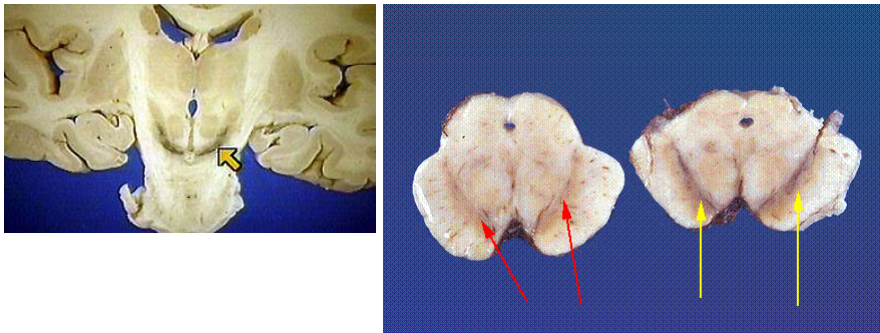
振戦の違いビデオ



原因

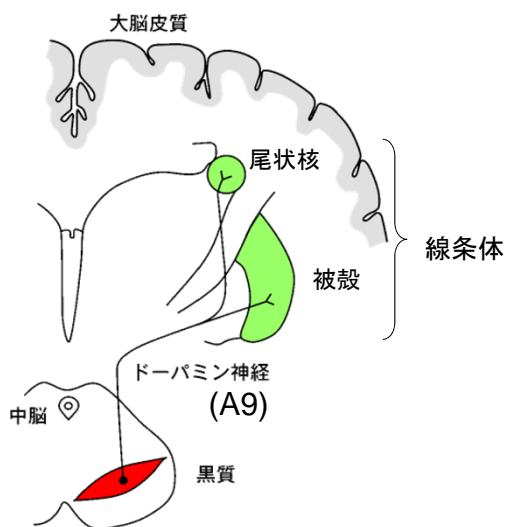
黒質のドーパミン神経細胞の変性疾患

黒質-線条体系による運動調節機能が障害される。



A normally pigmented substantia nigra is seen in the midbrain on the right (yellow arrows), but the midbrain on the left from the patient with Parkinson's disease shows a pale substantia nigra (red arrows). (Taken from [WebPath](http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/webpath.html), <http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/webpath.html>)

黒質—線条体ドーパミン神経路



治療のストラテジー

ドーパミンを増やす。

ドーパミン受容体を刺激する。

ドーパミンの放出を促進する

アセチルコリンの作用を抑える。



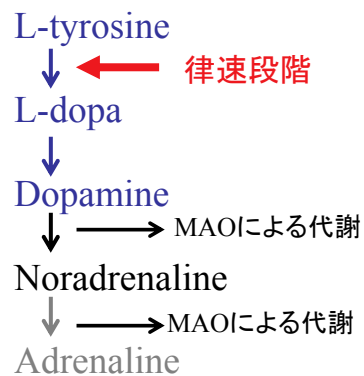
治療のストラテジー2

ドパミンはBBBを通過できない



BBBを通過できるドパミンの前駆体を投与する。

カテコールアミン



- ・ ドーパミン前駆物質

- レボドパ(L-DOPA)

末梢で95%以上がドーパミンとなり脳へ到達するのは1%以下。末梢性AADC(芳香族アミノ酸脱炭酸酵素)の阻害剤(カルビドパ)との合剤で処方。これにより消化器、循環器症状が改善。

長期服用で異常不随意運動(ドーパ誘発性ジスキネジア)や on and off現象。

オンーオフ現象

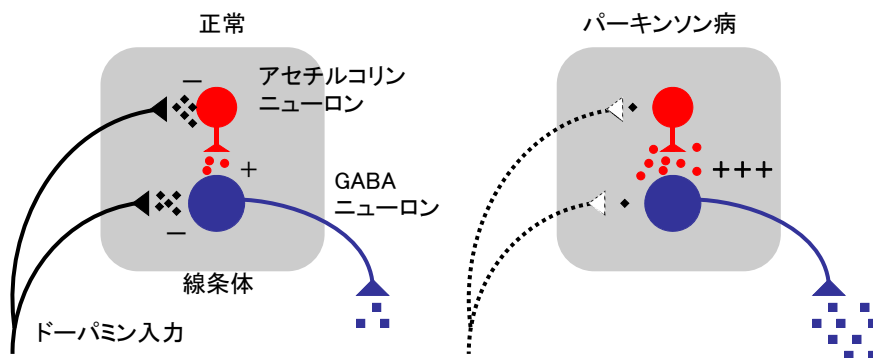
薬が効いている「オン」の時

When I'm "on", this is what my handwriting looks like.

薬がきれた「オフ」の時

This is what my handwriting is like when my meds are off and I'm on dopamine medication.

- 中枢性抗コリン作用薬
 - トリヘキシフェニジル、ビペリデンなど
 - 末梢作用(副交感神経遮断)の少ない抗ムスカリン様薬。



今後の研究課題

- 進行性細胞死のメカニズムを解明する。
- 細胞死を止める方法を見いだす。

パーキンソン病の原因

—なぜ黒質ドーパミンニューロンが変性するのか？

- ・ 内因性あるいは外因性物質による神経毒性
 - MPTP (MPP⁺)
覚醒剤の不純物中から発見。MAO_Bによる代謝物がドーパミンニューロンに取り込まれ毒性を発する。
- ・ 遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子
 - α -synuclein
変異タンパク質は細胞内で凝集しLewy小体を形成。
 - Perkin
変異によりユビキチンリガーゼ活性欠如でユビキチンタンパク質分解系が破綻。