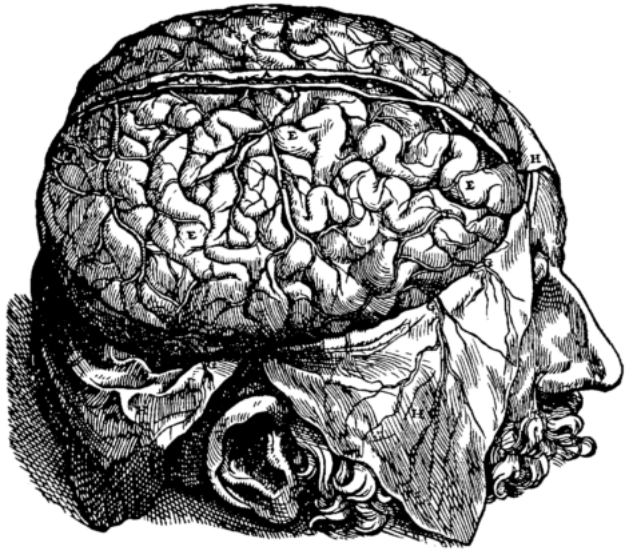
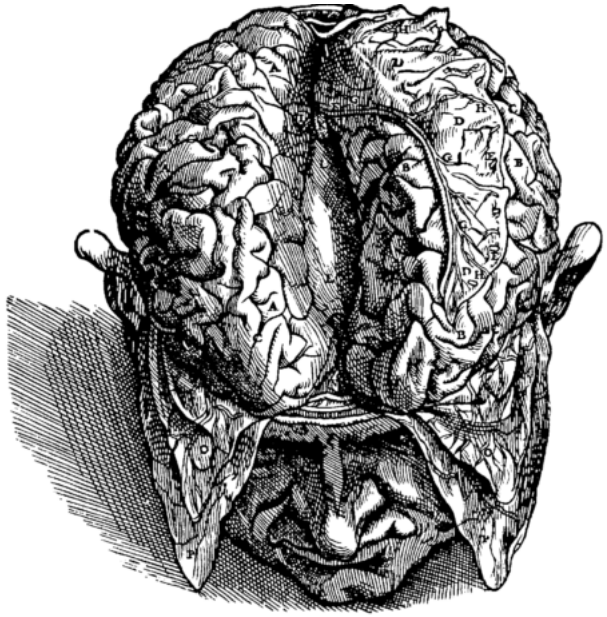
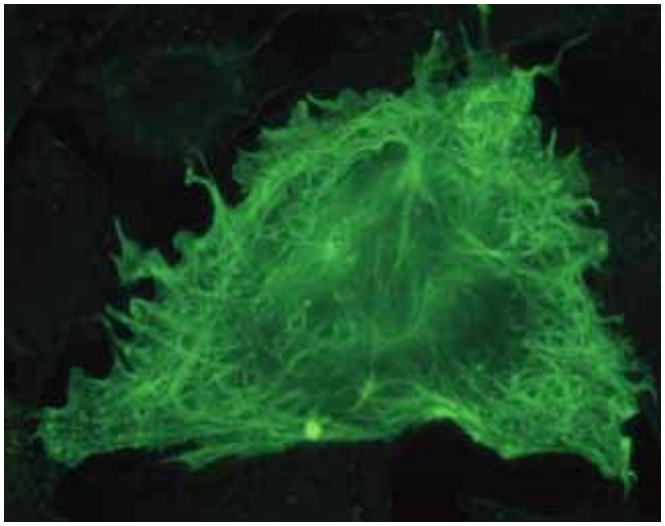




Academic Press items and derived items
copyright © 1999 by Academic Press



行動科学の学び方

- 細かい知識は各自で学ぶ
  - 知識の習得
    - 現時点での知識だけを学べばよい
- 講義ではものの考え方を学ぶ
  - 知識を広げる
    - 過去、現在、未来を知ることが必要

Sicenceにおいてhistoryを学ぶことの重要性

1. Describe the structural features of a chemical synapse.

サイズは電顕サイズ　1〜2 μm

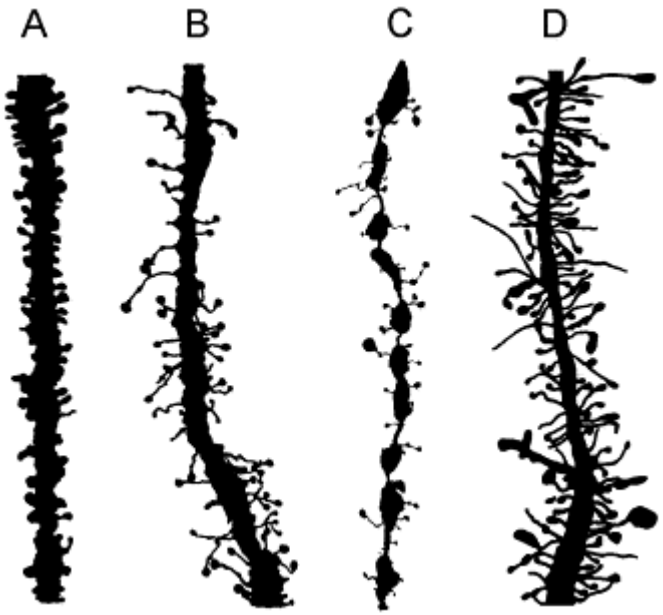
シナプス間隙は　20〜40 nm

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

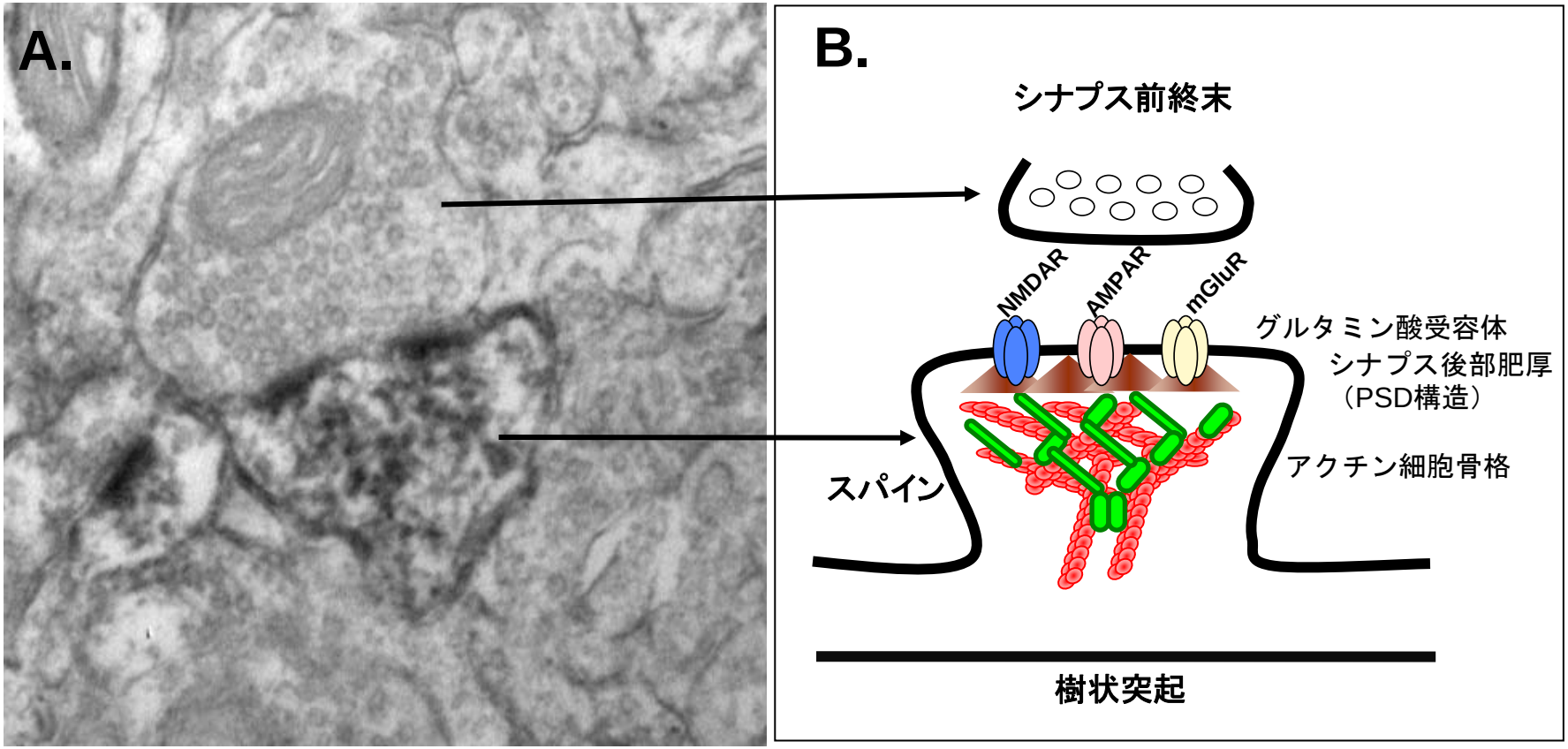
樹状突起スパイン

脳機能障害とスパイン形態の異常

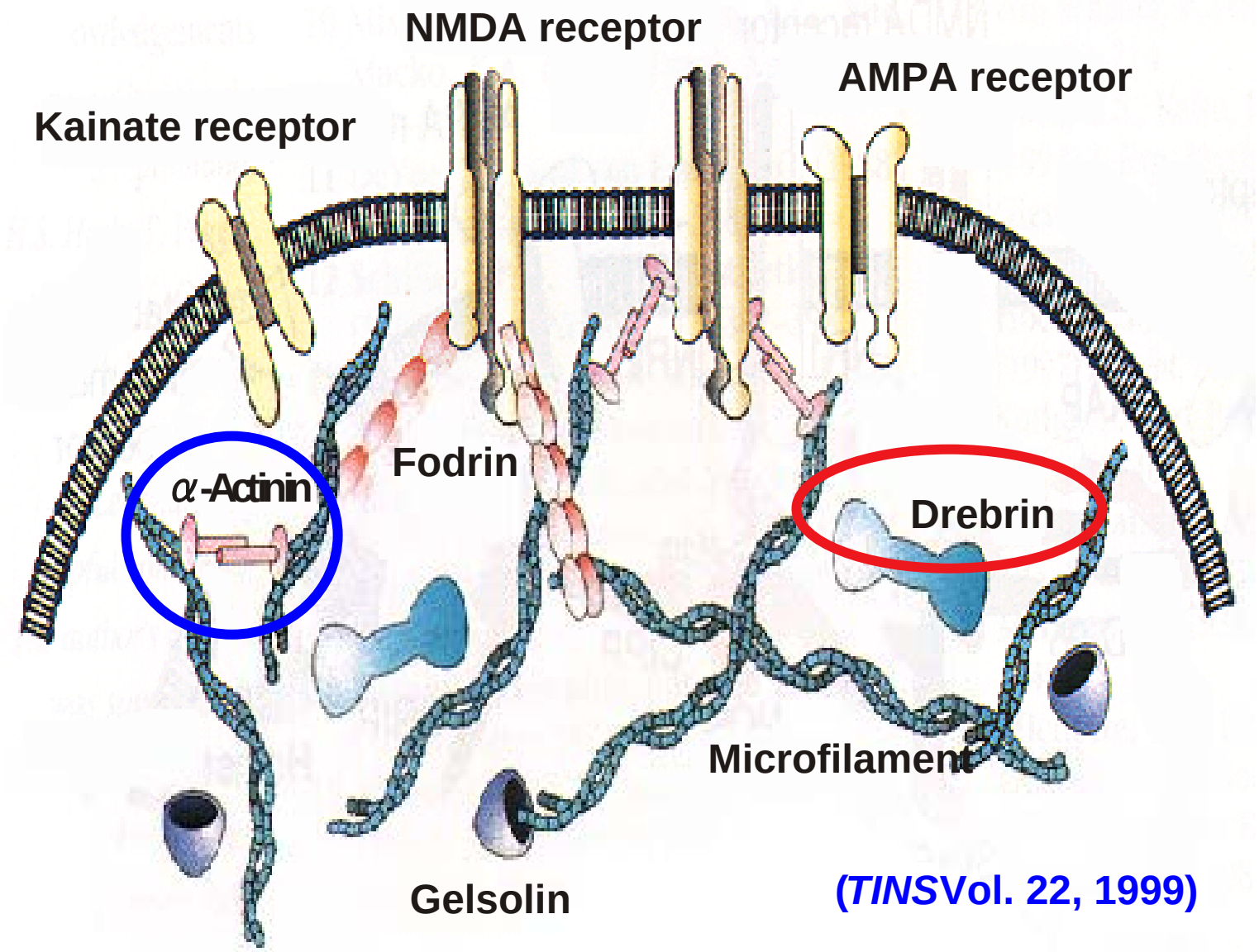


カメラルシーダ法により描かれた、ヒト大脳皮質錐体細胞の尖端樹状突起スパインの形態（Fiala JC, et al., 2002）
Ａ．神経障害の病歴のない６ヶ月幼児（正常スパイン形態） Purpura, 1974
Ｂ．発達障害を持つ１０ヶ月幼児（長く曲がったスパイン） Purpura,1974
Ｃ．重篤な神経行動疾患をしめす５．５ヶ月幼児（樹状突起の膨隆と長く細いスパイン） Purpura, et al., 1982
Ｄ．脆弱性Ｘ症候群の成人（高密度の長いスパインや大きなスパイン） Wisniewski, et al., 1991

スパインの微細構造と構造蛋白



アクチン結合蛋白



(*TINS*Vol. 22, 1999)

2. What is the sequence of events preceding release of neurotransmitter?

活動電位がシナプス前部に到達する。

VDCCが開く。

カルシウム濃度が上がる。

シナプス小胞が膜に結合する。

神経伝達物質がシナプス間隙に放出される。

3. Do vesicle contain a single neurotransmitter type?

答えはNo.

アミノ酸や生体アミンの神経伝達物質はしばしばペプチドやATPなどと共存する。

Daleの法則に反しないか？

3. Do vesicle contain a single neurotransmitter type?

Daleの法則

~~1つのニューロンから1つの伝達物質が放出される。~~

1つのニューロンに由来するすべての軸索の末端から同じ伝達物質が放出される。

4. What are the criteria for a neurotransmitter?

神経伝達物質の定義

ニューロンによって分泌されて標的細胞を支配controlする物質。ただし栄養物質は除く。

(David D Potter）

4. What are the criteria for a neurotransmitter?

1. 伝達物質と推定される物質（及びその合成酵素）がそれを分泌すると考えられるニューロン中に存在する。
2. 電気刺激などによって神経終末から推定される物質が放出されること
3. シナプス後膜に対する候補物質の効果が、伝達物資を分泌すると考えられるニューロンを刺激したときの効果と同じである。

4. What are the criteria for a neurotransmitter?

1. 伝達物質と推定される物質（及びその合成酵素）がそれを分泌すると考えられるニューロン中に存在する。
2. 電気刺激などによって神経終末から推定去る物質が放出されること
3. シナプス後膜に対する候補物質の効果が、伝達物資を分泌すると考えられるニューロンを刺激したときの効果と同じである。
4. 拮抗薬によってシナプス後膜に対する候補物質の効果及びニューロンから放出される伝達物質の効果がともに抑制されること。
5. 放出された伝達物質を除去するための不活性化機構が存在すること

5. What are the two types of neurotransmitter receptors?

Ionotropic receptors

Metabotropic receptors

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）

Miniature end plate potential (miniature e.p.p.)

自発的に見られる素量的放出

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。

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： **cholinestrase**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 →**<u>dopamine</u>** →**<u>norepinephrine</u>** →epinephrine

代謝:　monoamine oxidase (MAO)　　ミトコンドリア外膜

catechol-O-metyltransferase (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

tachiykinins

ATP

adenosine

薬物の投与経路について

Blood-Brain Barrier

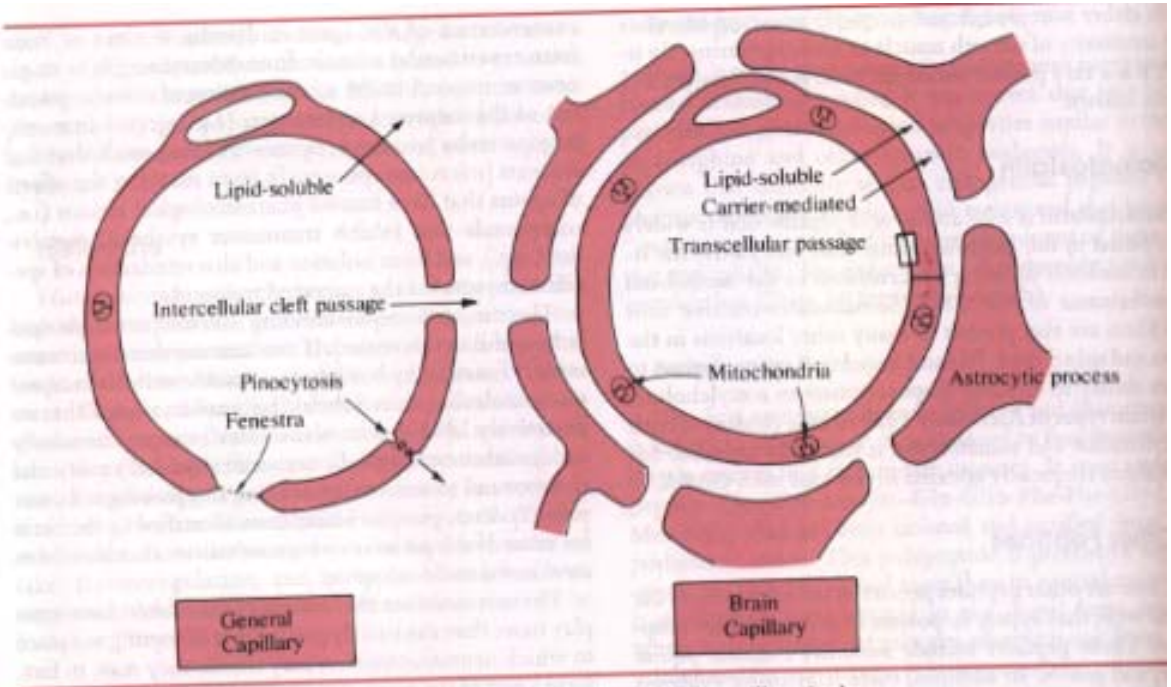


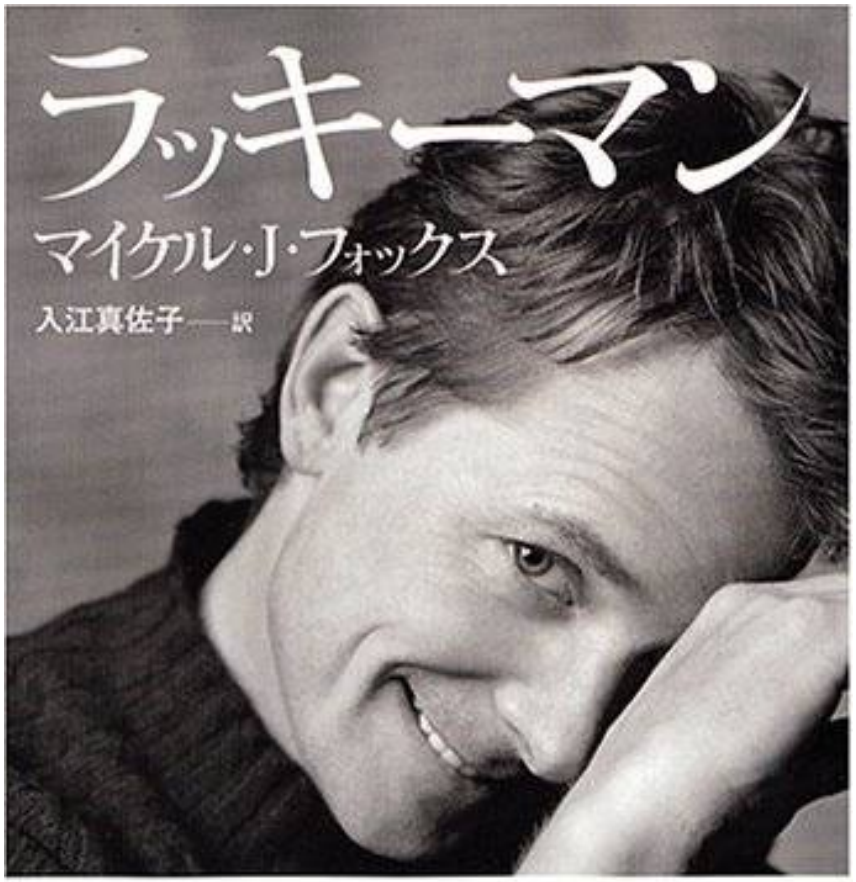
Figure 28-4. Major differences between a general (nonneural) and a brain capillary. In the brain capillary, the intercellular clefts are sealed shut by tight junctions. There are also reduced pinocytosis and no fenestrae. Exchange of compounds between the circulation and the brain must take place through 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）。

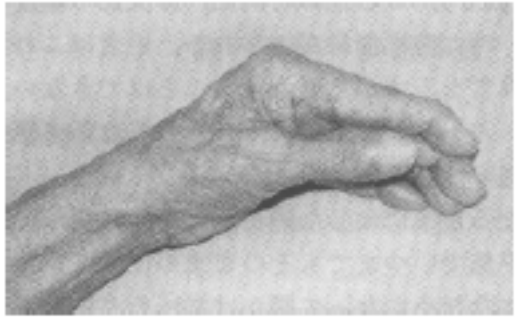
２．筋肉の固縮

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）

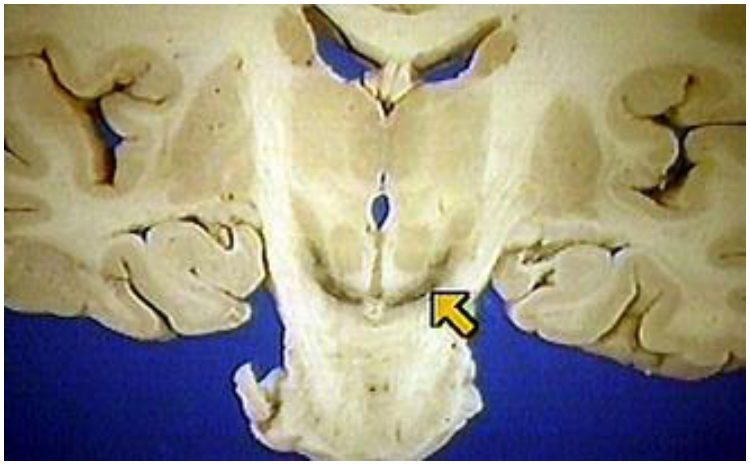
- ふるえの分布

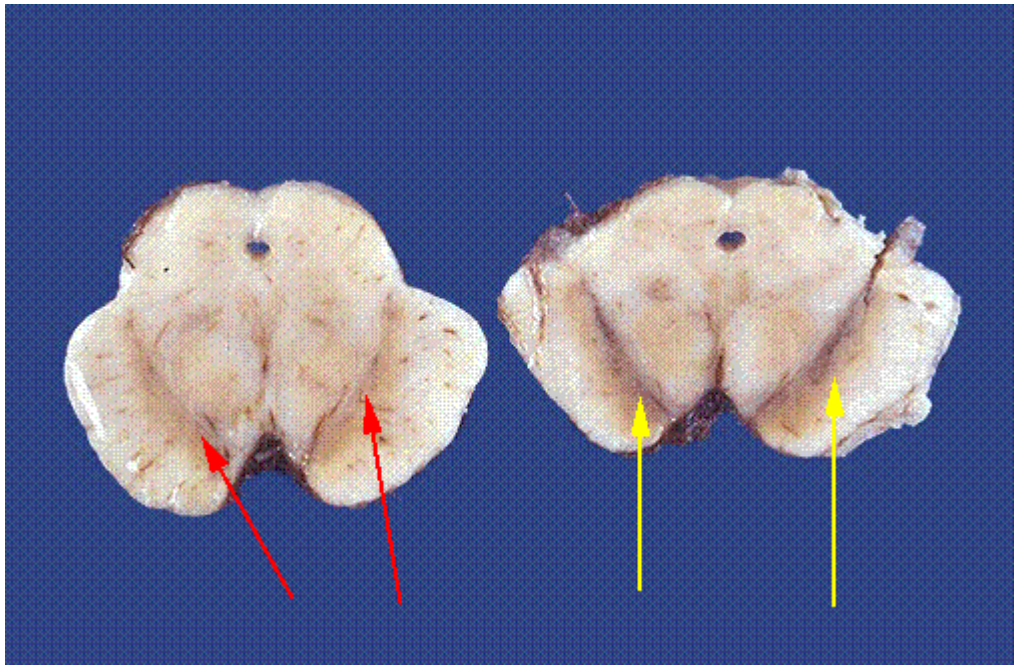
  下肢に起こることはまれ（本態性）

原因

黒質のドーパミン神経細胞の変性疾患

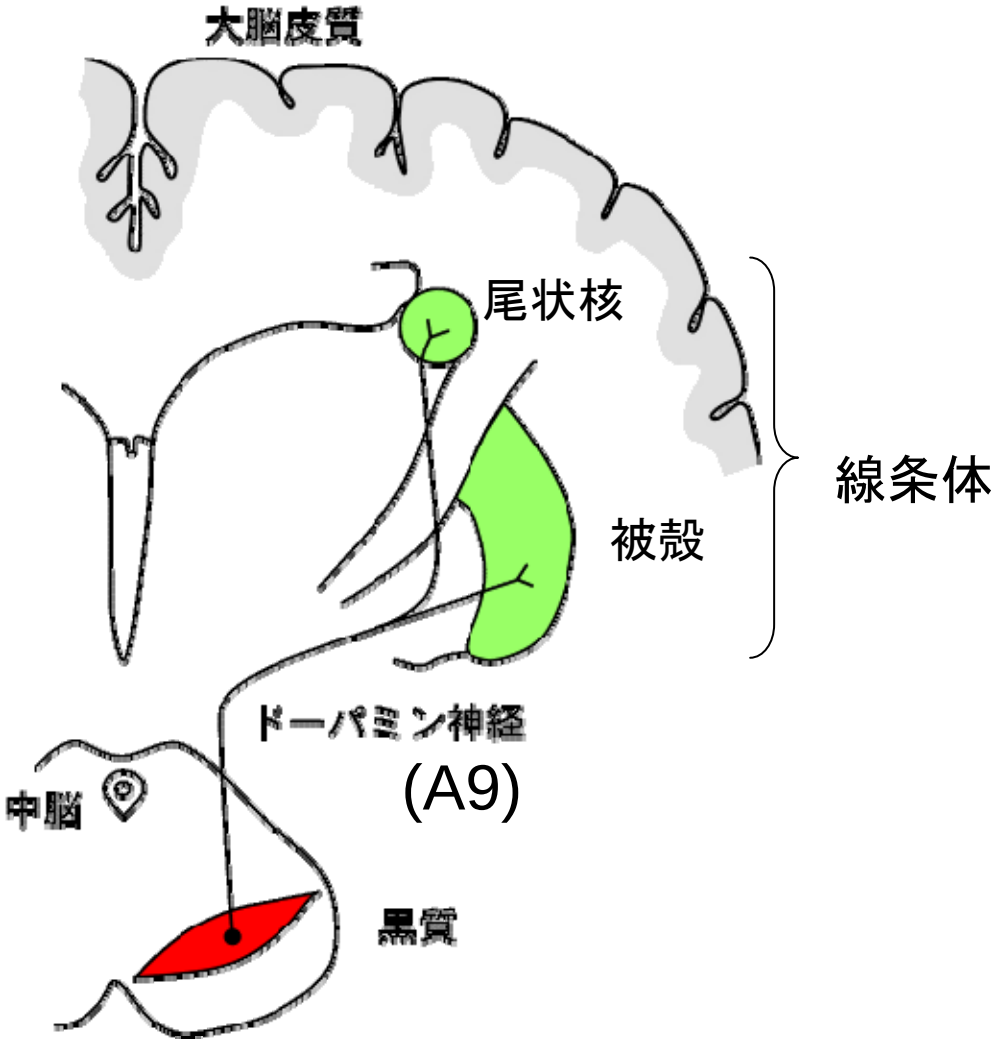
黒質ー線条体系による運動調節機能が障害される。





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)

黒質ー線条体ドーパミン神経路



治療のストラテジー

ドパミンを増やす。

ドパミン受容体を刺激する。

ド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。

治療薬

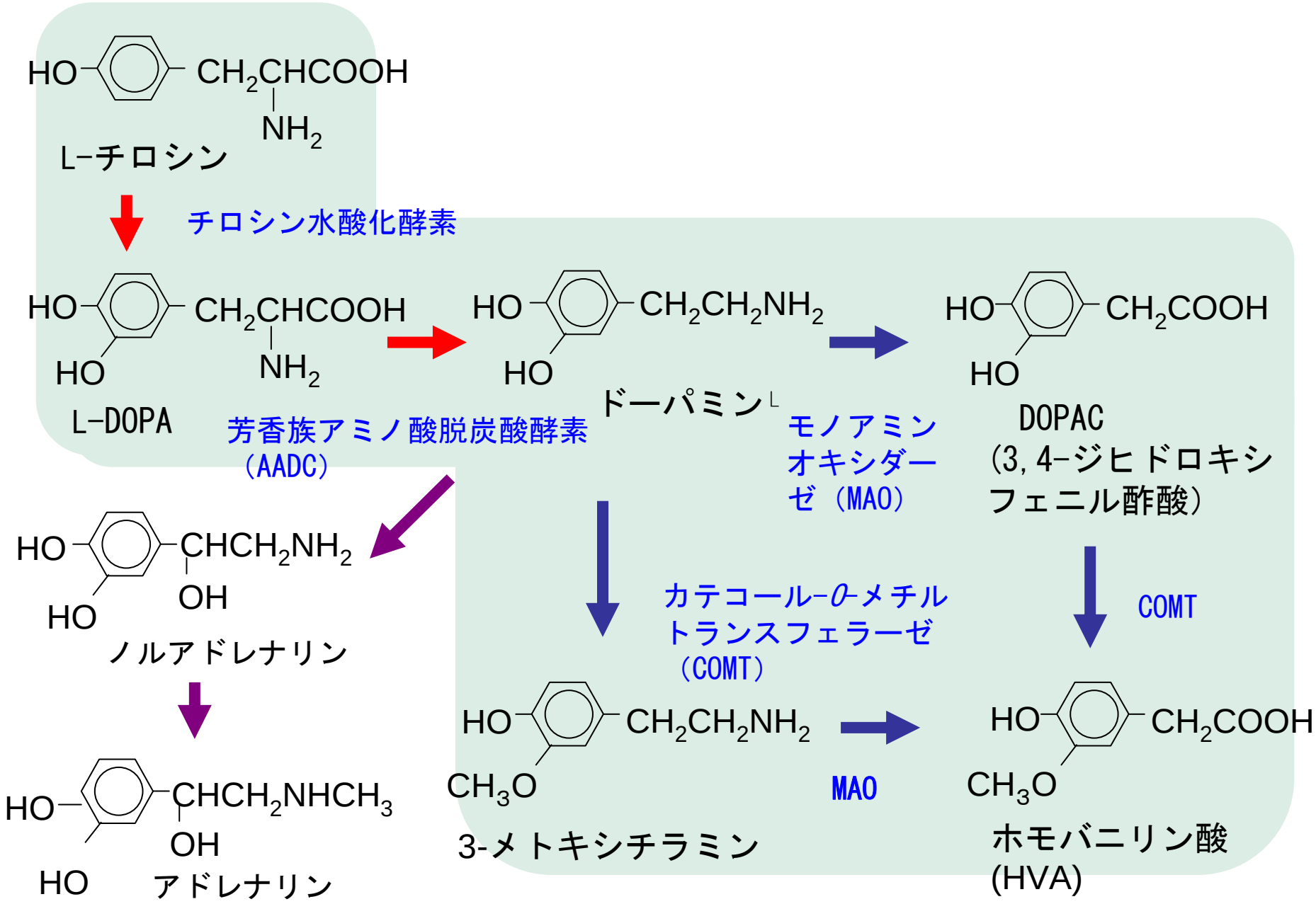
ドパミンの前駆体

ドパミン受容体のアゴニスト

ドパミンの分解阻害薬

抗コリン薬

ドーパミンの代謝


HO
CH2CHCOOH
NH2
L-チロシン
チロシン水酸化酵素
HO
HO
CH2CHCOOH
NH2
L-DOPA
芳香族アミノ酸脱炭酸酵素
(AADC)
HO
HO
CH2CH2NH2
ドーパミン
モノアミン
オキシダーゼ（MAO）
HO
HO
CH2COOH
DOPAC
(3,4-ジヒドロキシ
フェニル酢酸)
HO
HO
CHCH2NH2
OH
ノルアドレナリン
HO
HO
CHCH2NHCH3
OH
アドレナリン
カテコール-O-メチル
トランスフェラーゼ
(COMT)
HO
CH3O
CH2CH2NH2
3-メトキシチラミン
MAO
COMT
HO
CH3O
CH2COOH
ホモバニリン酸
(HVA)

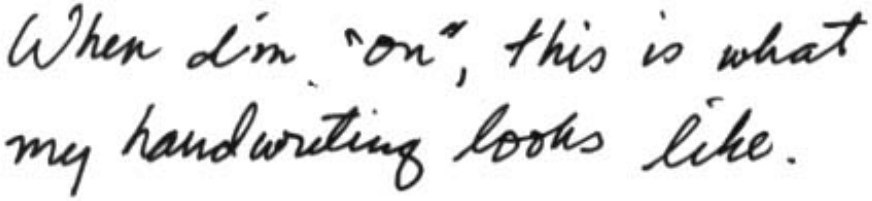
- ドーパミン前駆物質
  - レボドパ（L-DOPA）

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。

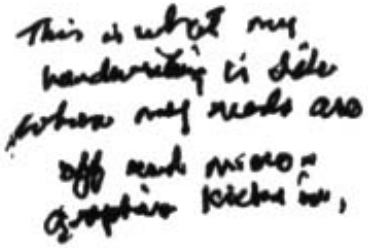
長期服用で異常不随意運動（ドーパ誘発性ジスキネジア）や on and off現象。

オン―オフ現象

薬が効いている「オン」の時



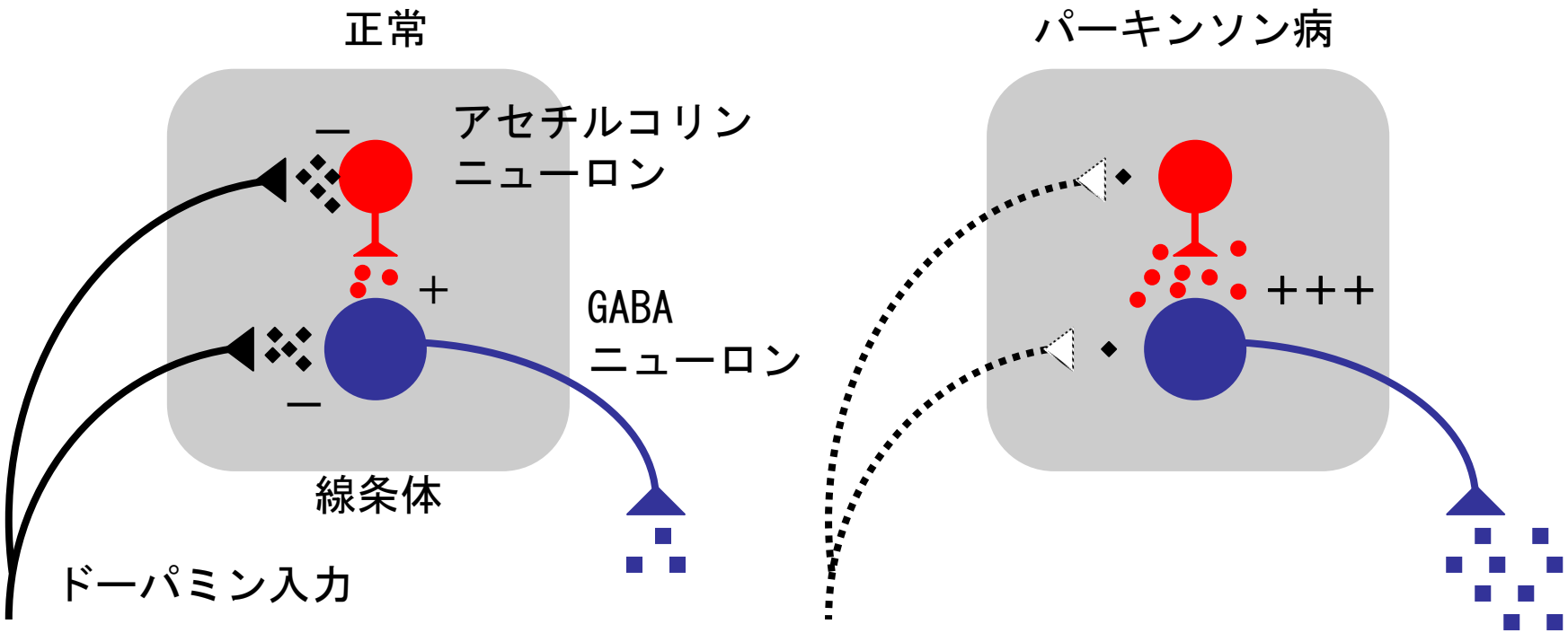
薬がきれた「オフ」の時



パーキンソン病治療薬（３）

- 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。



パーキンソン病の原因
ー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ータンパク質分解系が破綻。

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。