

Nature Neuroscience. (2016) Feb 8. [Epub ahead of print]

“Metabotropic NMDA receptor signaling couples Src family kinases to pannexin-1 during excitotoxicity”

Weilinger NL, Lohman AW, Rakai BD, Ma EM, Bialecki J, Maslieieva V, Rilea T, Bandet MV, Ikuta NT, Scott L, Colicos MA, Teskey GC, Winship IR, Thompson RJ

NMDA 型グルタミン酸受容体の過活動は興奮毒性を引き起こし、神経細胞死を誘導する。古典的には、リガンドによって開くカルシウム透過性イオンチャネル型受容体が活性化するために、共アゴニストと膜の脱分極が必要であると考えられてきた。本研究で著者らは、NMDA 受容体がりガンド結合の際に、イオン電導の pore (孔) の活性化なしにシグナルを送ることを明らかにした。非競合型 NMDA 受容体アンタゴニストである MK-801 による薬理的な方法や、 Mg^{2+} による生理的な条件により pore を遮断したり、 Ca^{2+} 不透過性の NMDA 受容体変異体を用いることで、NMDA 受容体を介した電流は妨げられた。しかし、外因性の NMDA によって引き起こされる興奮毒性である樹状突起の bleb (小疱) 形成や(遅れて生じる) 二次電流は抑制されなかった。NMDA 受容体、非受容体型チロシンキナーゼである Src、膜チャネルである Pannexin-1 (Panx1) は、シグナル複合体を形成しており、Panx1 の活性化には Y308 のリン酸化が必要である。培養下での虚血様条件 (グルコースと酸素の欠乏) における Panx1 を介したカルシウム調節異常、ミトコンドリア膜透過性遷移現象、細胞死は代謝型の NMDA 受容体シグナル系を妨げることにより抑制された。また、生体内においても、脳梗塞の前や 2 時間後に、妨害ペプチドを加えて NMDA 受容体、Src、Panx1 シグナル複合体を妨げることは、神経に対して保護作用があり、脳梗塞によって引き起こされる損傷が小さくなったり感覚運動の異常が軽減する。これらの観察から、脳の生理や病態にとって深い意味のある NMDA 受容体のシグナルの新しい様式が明らかとなった。