

第14回 日本病理学会カンファレンス

会期 2017年7月28日(金)・29日(土) 会場 名鉄犬山ホテル

世話人 豊國 伸哉 名古屋大学大学院医学系研究科 生体反応病理学

酸化ストレス・レドックス 研究の曼陀羅的展開

特別講演

「親電子化合物とレドックス」
熊谷嘉人 筑波大学医学医療系 環境生物学

「酸化ストレスと神経変性疾患」
柴田亮行 東京女子医科大学医学部 病理学第一

「C型肝炎ウイルス排除後の肝疾患の新たな課題」
日野啓輔 川崎医科大学 肝臓腸内科学

「肝癌・肺癌のNGS解析からの展望」
柴田龍弘 東京大学医学部研究所 ゲノム医科学

「低酸素適応機構ハダカバネズミの老化耐性・がん化耐性」
三浦恭子 北海道大学遺伝子病制御研究所 動物機能医科学

「酸化ストレスとプロテインキナーゼ」
竹藤 進 東海大学医学部 分子生命科学

「触媒性2価鉄プローブの開発と応用」
平山 祐 岐阜薬科大学 薬化学

「抗酸化酵素ペルオキシレドキシ (PRDX)4
と metabolic syndrome」
山田壮亮 鹿児島大学大学院医学総合研究科 病理学

「Keap1-Nrf2システムと発がん」
本橋ほづみ 東北大学加齢医学研究所 遺伝子発現制御

「低温プラズマ技術の医療・生物応用」
豊國伸哉 名古屋大学大学院医学系研究科 生体反応病理学

「酸化ストレスと神経変性疾患」

柴田 亮行

東京女子科大学医学部 病理学第一講座

神経変性疾患の多くは概念樹立以来、病態解明に挑もうにも取りつく島のない暗黒時代が長く続いた。それ故、研究は神経症候学と神経解剖学を結びつけるだけの役割に甘んじることを余儀なくされ、病変分布パターンを頼りとする分類が罷り通ってきた。その後、解析技術の進歩を背景に、病巣のニューロンやグリアに蓄積するコンフォメーション異常をきたした蛋白が次々と同定されてきた。その流れを受けて現在は、 β アミロイドシス、タウオパチー、 α -シヌクレイノパチー、TDP-43 プロテインオパチー、ポリグルタミン病などのように、蓄積蛋白の種類にもとづく分類が普及している¹。しかし、異常蛋白の蓄積が疾患の原因、結果あるいは随伴現象のいずれに該当するかは議論のあるところである。

一方、神経変性疾患において酸化ストレスの関与を指摘する証拠は数多ある²。酸化ストレスは、病巣でしばしば検出される鉄などの金属蓄積、病巣内シナプス間隙グルタミン酸濃度上昇やグルタミン酸受容体感受性増強を背景とする興奮性神経毒性、病巣で活性化するミクログリアやアストロサイトの炎症活動などに由来する。細胞外グルタミン酸濃度が著しく上昇すると、ニューロンのNMDA受容体を過剰刺激して共役 Ca^{2+} チャンネルを持続的に開放させ、細胞質 Ca^{2+} 濃度の上昇を背景にキサンチン酸化酵素、NADPH酸化酵素、構成型一酸化窒素合成酵素などの活性酸素産生種合成酵素群と細胞質型ホスホリパーゼ A_2 (cPLA₂) やカルパインなどの細胞構成成分消化酵素群を一斉に活性化することでグルタミン酸神経毒性が巻き起こり、細胞死を惹き起こす³。また、アミロイド β (A β) と α -シヌクレイン (α S) は自己凝集能を有し、その過程で活性酸素種を放出する⁴。これに対し、TDP-43は活性酸素種を放出する訳ではないが、酸化ストレスが高まると凝集するという⁵。

酸化ストレスは、シスチン-グルタミン酸アンチポーター (xCT) を誘導して細胞外のシスチンを取り込むとともに細胞内のグルタミン酸を放出するばかりでなく、グルタミン酸の取り込みを阻害する。病巣に鉄が流入するメカニズムは不明であるが、血液脳脊髄関門を構成する微小血管の透過性亢進に理由を求める報告は多い。過剰鉄は、ミクログリアにおけるアコニターゼ 1 (ACO1) の活性化を介してグルタミン酸の産生放出をもたらすと同時に、TNF α 転換酵素 (TACE) の誘導を介してTNF α 放出を促す。細胞外に増加したTNF α は、受容体刺激を介してミクログリアのグルタミンナーゼ C (GAC) を誘導し、グルタミン酸の産生放出を促す。また、グリアが放出するヘプシジン (Hc) がフェロポルチン (Fp) と結合することによりFpを細胞膜から細胞質へ移行させて鉄イオンを細胞内に閉じ込める⁶。このように、中枢神経系は過剰鉄、グルタミン酸および炎症性サイトカインが複雑に作用し合いながら酸化ストレスを増強する負の連鎖に陥りやすい下地を有している⁷。

本講演では、代表的な神経変性疾患であるアルツハイマー病 (A β /Tau)、パーキンソン病 (α S) および筋萎縮性側索硬化症 (TDP-43) にスポットを当て、疾患病態における酸化ストレスの関与について概説する。

主催 日本病理学会研究推進委員会
事務局 名古屋大学大学院医学系研究科生体反応病理学
〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65
TEL: 052-744-2087 FAX: 052-744-2091

<http://14th.jpac.academy/>

一般演題 (ポスター発表) を募集します。
演題登録締切 6月2日 (金)
参加登録締切 6月23日 (金)
参加登録・演題応募に関してはホームページをご覧ください。
<http://14th.jpac.academy/>

活気ある会に招聘いただき有意義なひと時を過ごした!



無人改札口



鉄橋を渡る名鉄車両



犬山城を望む



左に犬山城・右に犬山ホテル

特別講演セッション



安井弥先生による開会挨拶



熊谷嘉人氏 (筑波大学教授)



柴田亮行氏 (女子医大教授)



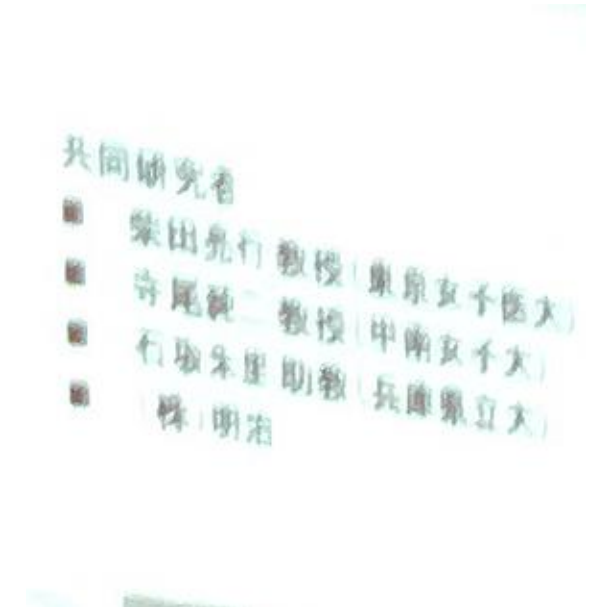
日野啓輔氏 (川崎医大教授)



豊國伸哉先生によるイントロダクション



河合慶親氏 (徳島大学教授)



食事会



豊國伸哉氏 (名古屋大教授) による開会挨拶



田中伸哉氏 (北海道大教授) による乾杯



柴田亮行 → 豊國伸哉 → 日野啓輔 (敬称略)

ポスターセッション & 懇親会



河合慶親氏 (徳島大学教授) と



ポスター会場での熱い議論の様子



鳥越俊彦氏 (札幌医大教授) と