

003645

Ca²⁺-dependent proteolytic system in the molecular mechanism of neurodegeneration

Yasuko Ono, Hiroyuki Sorimachi

東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所 カルパインプロジェクト

神経細胞死の分子機構と Ca²⁺依存性プロテアーゼカルパイン

小野 弥子、反町 洋之

カルパイン、神経細胞死、Ca²⁺、リソソーム、カスパーゼ

〒113-8613

東京都文京区本駒込 3-18-22

東京都臨床医学総合研究所 カルパイン・プロジェクト

(サマリー)

カルパインは細胞内システインプロテアーゼであり、主に Ca^{2+} による活性化によって基質を限定的に分解し、様々な細胞機能に関与する。細胞内の Ca^{2+} 濃度に対するホメオスタシスの破綻は細胞死を引き起こす要因であり、それに付随するカルパインの過度な活性化が、神経変成・細胞死を伴う様々なヒトの疾患においても観察される。実際に様々な神経変性のモデル系で、カルパインの活性化阻害が様々な傷害刺激による細胞死を抑制できることが示されている。線虫を用いた遺伝学的解析の結果、ネクロシスによる神経細胞死におけるカルパインの位置が明確に同定された。細胞死のコアをなす分子機構は線虫からヒトに至るまで広く保存されていることが示唆されており、ヒト神経疾患における細胞死過程の包括的な理解にも役立つことが期待される。これらの知見は、正常時に神経細胞が駆使しているホメオスタシス機能を理解するためにも重要である。

サイドメモ 1

カルパインスーパーファミリー

カルパインは、哺乳類で 14、線虫で 12 遺伝子の産物からなるスーパーファミリーで、 μ -及び m-カルパイン触媒サブユニット型 (typical カルパイン)、TRA-3 型、PalB 型、SOL 型 (以上、atypical カルパイン) などのサブファミリーから構成される。ヒトの 14 のカルパイン遺伝子のうち半分以上は組織普遍的に発現するため神経細胞にも発現する。 μ -及び m-カルパインに比べて量が少ないため、今までは解析の対象となっていないが、他のカルパインホモログも構造的に、あるいは一部は実験的に、 Ca^{2+} -依存的な活性があると考えられるため、これらも、少なくとも一部の神経細胞死に関与する可能性は十分にある。実際、線虫の 12 のカルパインホモログの中では、本文中に解説したとおり CPL-1 及び TRA-3 が神経細胞死で優位に働くが、他の分子種も寄与がゼロではないことが示されている。

サイドメモ 2

カルパスタチン

カルパスタチンは、ほぼ唯一のカルパインに特異的な内在性阻害タンパク質である。四つのそれぞれが阻害活性を示すドメイン構造からなる。 μ -及び m-カルパイン以外のカルパイン分子種に対しては、阻害活性のない場合もあり、例えば、骨格筋特異的カルパイン p94 に対しては非常に良い基質となる。そのため、カルパインスーパーファミリー内において、活性調節の媒体として機能している可能性もある。

(本文)

カルパインファミリー—分子構造と機能

カルパインは Ca^{2+} 依存的な細胞質内システインプロテアーゼであり、基質分子の構造・機能を変化させることにより、様々な生命現象に関与する。アミノ酸一次配列よりはむしろ、機能単位となるドメイン構造を認識するような基質特異性を持ち、細胞内モジュレータ・プロテアーゼとも呼ばれる。カルパイン様プロテアーゼドメインを持つ分子はバクテリアからは乳類にまで広く見出されており、これらは“カルパインスーパーファミリー”と総称される^{1,4)}。現在、ヒトでは14のカルパイン関連遺伝子が同定されており、さらにそれらのスプライシングバリエーションを含めると、30以上のカルパイン分子種が発現されていることになる(図1)。

カルパイン分子構造は、その発見の経緯から μ -及び m-カルパインを基準としており、これらは、それぞれに特異的な触媒大サブユニット (μCL 及び mCL) と、共通の制御小サブユニット (30K) とから構成される。大サブユニットのドメイン II (サブドメイン IIa 及び IIb) がシステインプロテアーゼ活性ドメインであり、カルパインファミリーに共通のドメイン構造である。 μ -及び m-カルパインは、量比は異なるもののどちらも組織普遍的に発現しており、様々な組織で共通して必須な細胞機能(細胞骨格の維持・制御、細胞増殖や細胞周期)の制御に関わっていることが示唆される。これは、共通のサブユニット 30K のノックアウトマウスが胎性致死であることから支持されている^{5,6)}。一方、 μCL のノックアウトマウスでは血小板の試験管内での凝集能低下が認められた以外には、顕著な表現型が観察されなかった^{7,8)}。これらの結果から、発生初期に必須なのは、おそらく m-カルパインの活性であろうと考えられている²⁾。

神経細胞死におけるカルパイン

ヒトの種々の神経変性疾患やそのモデルマウス、または神経変性の *in vitro* モデル系において、カルパインの活性が昂進しているという現象が報告されてきた。さらに、神経細胞死という現象には複数の異なる分子機構・プロテアーゼシステムが関与していることが明らかになってきた。特に“apoptotic”な細胞死(以下「アポトーシス」と記述 s と)“necrotic”な細胞死(以下「ネクローシス」と記述 n と)という現象も、相互に排他的なものではなく、それぞれに dominant な分子機構が相対的にどのくらい関与しているか、に依存して観察される連続的なものだとする見方が主流となっている。細胞死を誘発する損傷の強度や、その損傷を受けた際の細胞の状態などによって、どちらのタイプの細胞死に特徴的な表現型(細胞質や核の凝縮 vs. 細胞質の空泡化)の優位的発現となるかが決まるといえるものである^{9,10)}。以下、これらの過程においてカルパインの活性化が他の分子機構と並行して細胞死をもたらす例を紹介する。一つは、アポトーシスにおける重要な実行分子であるカスパーゼとの関係について、またもう一つは、線虫のネクローシスによる神経細胞死におけるカルパイン活性化から、その下流でアスパラギン酸プロテアーゼが活性化する分子機構について、最近までに明らか

かとなった知見を解説する。

カルパインとカスパーゼのクロストーク

そもそもアポトーシスは遺伝的に制御され、生理的に意義のある細胞死として位置づけられてきた。細胞内システインプロテアーゼファミリーの一つであるカスパーゼによる基質タンパク質の分解が重要なステップであり、発生段階におけるアポトーシスは、神経系をはじめとする様々な組織や器官の正常な形成に重要な役割を果たしている¹¹⁾。発生段階のアポトーシスにカルパインが関与するという例は、これまでのところ知られていない。一方、成体では、細胞変成を伴う様々な疾患でアポトーシス様の形態変化を伴う細胞死が見出されており、カスパーゼの活性化などアポトーシスの指標となる現象も観察されている。これらの現象は、受動的に、アポトーシスに関わる経路が活性化された結果だとみなすことができるが、同時に、疾患における細胞死では、 Ca^{2+} ホメオスタシスの破綻とカルパイン活性化の関与が強く示唆されるため、これら二つのプロテアーゼ系の関係が注目されるようになった(図2)。

脳梗塞や脳虚血では、グルタミン酸受容体の過剰活性化による興奮毒性が神経細胞死を引き起こし、重篤な脳損傷を与える。これに対する処置として、受容体に対するブロッカーや、その下流で活性化するカルパイン活性の阻害が検討されている¹²⁾。その対象とされているのは、現時点では、 μ -及び m -カルパインである。神経細胞初代培養系は、グルタミン酸その他の刺激による細胞死の誘導を再現できる *in vitro* の系として確立されている。グルタミン酸は、NMDA 受容体・AMPA 受容体を活性化することによって細胞内の Ca^{2+} 濃度上昇を引き起こし、カルパインを活性化する。カルパインに対する阻害剤によって細胞死の程度が抑えられることから、カルパインがこの系で観察される細胞死に関与していると考えられる。この際、ミトコンドリアやERへも過剰量の Ca^{2+} が蓄積されるが、これらが最終的に細胞死を引き起こすために必要であることが示されている¹³⁻¹⁵⁾。一方、ミトコンドリアへの Ca^{2+} 取り込みが亢進すると、細胞質へのシトクロームcの放出が引き起こされる。細胞質内に移動したシトクロームcは、カスパーゼを活性化してアポトーシスを誘導するので、上述した細胞質内及びミトコンドリアでの Ca^{2+} 濃度の同時上昇は、カルパインとカスパーゼの両方を活性化する可能性がある。ところが興味深いことに、NMDA 受容体の活性化によってもたらされた Ca^{2+} 濃度上昇は、一概にはカスパーゼ活性化を引き起こさない¹⁶⁾。これは、シトクロームcが細胞質内へと放出されても、カルパインによってカスパーゼの活性化が抑制されてしまうためである。カルパインの活性を阻害すると、興奮毒性による神経細胞死を抑制できるが、同時に抗アポトーシス作用も阻害されることになるのである。このようなカルパインとカスパーゼのクロストークは、細胞死誘導刺激後、比較的初期に起きているとされる。

細胞死の誘導を、上述したNMDA受容体の活性化ではなく、キナーゼ阻害剤であるスタウロsporin刺激によって行くと、カスパーゼの活性化・核の凝縮・DNAの断片化など、

典型的なアポトーシスの特徴が強調される。この際にも、上述したカルパインによるカスパーゼ活性化阻害が存在することが示唆されている¹⁷⁾。即ち、カルパイン特異的阻害タンパク質であるカルパスタチンを過剰発現させた細胞では、アポトーシスを呈する傾向がより強まるのである。その後、活性化したカスパーゼはカルパスタチンを分解するため、間接的にカルパインの活性化を助けることになると考えられる。こうして、カスパーゼの活性化→アポトーシスの後に、カルパインの活性化→ネクローシスが引き起こされる、と解釈されている。

実際に脳内で神経細胞死が起こる場合、これら二つのプロテアーゼ系はそれぞれどのくらい関与し、相互にどのような影響を及ぼし合っているのか。最近、カルパインとカスパーゼそれぞれに対する特異的阻害タンパク質を過剰発現するトランスジェニックマウスで、カイニン酸投与で誘導される神経細胞死の様子を比較した結果が報告された^{18,19)}。カルパインの阻害タンパク質であるカルパスタチンを脳内に過剰発現しても、マウスの行動に影響は現れない。これは、正常時の脳神経系の機能はカルパスタチンの阻害活性に依存していないということである。しかし、カイニン酸投与によって神経変性を誘発すると、このトランスジェニックマウスの脳では、神経細胞樹状突起部での細胞骨格系の崩壊が抑制され、急性・準急性の脳損傷が緩和された。つまり、カルパインによる細胞骨格系タンパク質などの分解が、カイニン酸刺激による細胞死に関わっているのである。同じくカイニン酸を投与した場合、カスパーゼ阻害タンパク質であるバキュロウィルス p35 タンパク質のトランスジェニックマウスにおいては、抑制効果は得られなかった。ここで述べた実験系では、カルパインの活性が阻害されていると、カスパーゼの活性化も認められなかった。つまり、カルパイン活性化の一部は、カスパーゼの上流にも位置することが示唆されるが、これについてはまだ不明な点が多い。これらの知見から、カルパインに対する特異的な阻害剤を投与して、神経細胞に対する興奮毒性を緩和できる可能性が検討されている。

細胞質内の Ca^{2+} 濃度上昇に関しては、VDCC(Voltage dependent Ca^{2+} channel)の活性化と、NCX($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger)のカルパインによる不活性化の関与も示唆されている。また、カルパインの活性化が、リソソームの構造破壊をもたらし、酸性プロテアーゼ活性化を引き起こす経路の存在については、次章の線虫の系においてより明確に示されている。

線虫の触覚神経細胞死におけるカルパインの上流と下流

様々なストレスや刺激によって細胞全体のホメオスタシスが破綻すると、細胞死が引き起こされる。線虫の系では、遺伝学的な操作によってこのような細胞死過程を再現することができる。その一つが、“デジェネリンファミリー”と称されるイオンチャネルの遺伝子に“gain-of-function”変異を導入し、これらのイオンチャネルの活性化を介して細胞死を引き起こすというシステムである。デジェネリンの一つ MEC-4 はナトリウムチャネルで線虫の触覚を受容する六つの神経細胞に発現しており、過剰活性化すると、細胞内に大量のナトリウムイオンが流入して細胞死を引き起こす。この細胞死はネクローシスの形態的特徴を

備えており、結果として線虫は運動能を失う。この過程には、細胞質内の Ca^{2+} 濃度が上昇することと、ER の機能が必要である。最近、その下流にカスパーゼは関与せず、線虫のカルパインホモログである CLP-1 と TRA-3、さらに、ASP-3、-4 という酸性アスパラギン酸プロテアーゼが位置することが示された²⁰⁾。興味深いことに、CLP-1 と TRA-3、ASP-3 と ASP-4 は、それぞれカスケード上の同位置で相補的に機能しており、ASP-3 と ASP-4 のどちらか一方の過剰発現で細胞死が誘導できることから、これらは、カルパインホモログの下流にあたるということが分かっている (図 3)。

ASP-3、ASP-4 は、線虫のカテプシン D もしくは E のホモログであり、細胞質およびリソソームに存在する。このことから、ほ乳類の脳虚血に伴う細胞死において提唱されてきた“カルパイン-カテプシン”経路、つまり、細胞質内の Ca^{2+} 濃度上昇がカルパインの活性化を介して、リソソーム構造の崩壊とカテプシン酵素活性の上昇へと引き継がれるという図式が、線虫の神経細胞死にも当てはまることが遺伝学的に示された²¹⁾。細胞死における ER 機能の必要性についても、ER からの Ca^{2+} 放出を阻害すると細胞質内の Ca^{2+} 濃度が上昇せず、細胞死が抑制できるというほ乳類細胞の培養系で得られた知見と一致しており、ネクローシスの機構も、アポトーシス同様、線虫からほ乳類まで保存されていることが示唆される²²⁾。

カルパインの活性化はリソソームの酸性プロテアーゼの活性化をどのようにして引き起こすのか。細胞死の過程では、細胞質内の酸性化が起こり、これには V-ATPase (液胞プロトンポンプ) が必要であることが示されている^{23,24)}。V-ATPase は、プロトンを細胞外またはリソソーム内へと排出して細胞質内の pH を中性に保ち、逆にリソソーム内を酸性に維持する。上述のカルパイン-カテプシン経路によって実行される神経細胞死は、このプロトンポンプの機能を、遺伝子レベルまたは薬剤処理によって阻害することで緩和された。このことから、活性化したカルパインはリソソーム膜の崩壊に寄与し、その結果、リソソーム内の酸性成分が放出されて細胞質の酸性化を引き起こし、細胞質内もしくはリソソーム内に存在していた酸性アスパラギン酸プロテアーゼを活性化する、という説が提唱されている。これに対応するほ乳類細胞での現象として、崩壊したリソソーム膜上へのカルパインの局在が観察されている²¹⁾。

では、ヒトの神経細胞死は、MEC-4 の活性化と同様の刺激によって引き起こされているのか？MEC-4 は degenerin family Na^+ チャネルであるが、活性化状態では Ca^{2+} に対しても透過性を示し、細胞質内の Ca^{2+} 濃度上昇の引き金となる²⁵⁾。ほ乳類において、デジェネリンファミリーに相当するのは、ASIC (Acid-sensing ionic channel ファミリー)である。ASIC1a は、脳虚血などに伴う細胞外環境の酸性化によって活性化し、 Ca^{2+} 透過性となる。この機構が、細胞内 Ca^{2+} の上昇と神経細胞死を引き起こすこと、ASIC1a の阻害剤は、虚血による神経細胞変性に対して、グルタミン酸受容体などの阻害剤よりも効果的であるということが報告されている(図 2)^{26,27)}。線虫においては、MEC-4 活性化の下流にカスパーゼは関与しないことが実験的に示されており、これはこの系がネクローシスに典型的な形態変化によって記

述されてきたこととも矛盾しない。一方、ほ乳類においては、ASIC が酸性化以外のどのような刺激によって活性化するか、また他の細胞死経路に関与しうるかについて不明な点が多いため、カスパーゼによるアポトーシスの経路とクロストークする可能性もある。

おわりに

本稿では神経細胞死とカルパインとの関係に焦点をあてて、実験的な細胞死の分子機構におけるカルパインの位置づけを総括することを試みた。これらの知見は、カルパインの活性化に関与する分子機構は何か、また、どのような分子がカルパインの基質となりうるかについての示唆を与えるものである。例えば、これまで、*in vitro* での活性化には m-カルパインで mM、 μ -カルパインでは μ M オーダーの Ca^{2+} 濃度が必要であることから、*in vivo* での活性化機構は、本当には明らかにされていないといえよう。しかし、細胞死の実験系においては toxic なカルパインの活性化が実際に起こっており、NMDA 受容体を介した Ca^{2+} 濃度の上昇に特異的であるとの報告や、細胞死が実際に起こるためには機能的な ER が Ca^{2+} 濃度上昇に関与する必要があるとの知見が得られている²⁸⁾。これらのアプローチから、正常時に必要なカルパインの活性化に関わる分子や細胞内小器官の機能との関係を知るための糸口を得られないだろうか。細胞死を引き起こしてしまうカルパインの活性化は、細胞の Ca^{2+} に対するホメオスタシス機構が破綻して、細胞内の Ca^{2+} 濃度が異常に上昇してしまった結果であって生理機能とは必ずしも関係しない（例えば、線虫の TRA-3 は、神経細胞のネクロシス過程においても活性してしまうが、性決定機構において下流分子のプロセッシングを行うという機能が見出されている分子でもある^{29,30)}）。カルパイン活性化を伴う疾患に、その阻害という手段で抗する場合、正常時にはカルパインの過剰活性化を抑制して細胞を守っているメカニズムに対する理解と、逆にカルパインの正常時の生理機能をも阻害してしまった結果何が起こりうるかへの考慮が必要である。この点について、特定の経路に関与する分子種とそれらの上下関係を特定するという線虫での遺伝学的アプローチが、カルパインの関与する神経細胞死の系にも適応できたことは注目に値する。細胞が正常に機能している状況下でも、カルパイン活性化の上流と下流には同様の分子群が存在することが予想され、これはカルパイン活性の生理機能が明らかにするための重要な手掛かりである。本稿で紹介した、いわば純粋な生物学的研究で得られる情報が医療に貢献できるとすれば、細胞というブラックボックスの中身を一つでも多く明らかにしていくことであろう。カルパインシステムに限らず、ヒトの疾患現象に関わる複数の経路が、どのように組み合わせられているかを理解するための手法・系の確立は今後とも追求されるべき課題である。

文献

- 1) Suzuki, K. et al.: Structure, activation, and biology of calpain. *Diabetes*, **53**: 12-18, 2004.
- 2) Goll, D. E. et al.: *The calpain system*, **83**: 731-801, 2003.
- 3) Sorimachi, H., and Kawabata, Y.: Calpain and pathology in view of structure-function relationships. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, **122**: 21-29, 2003.
- 4) Sorimachi, H., and Suzuki, K.: The structure of calpain. *J. Biochem. (Tokyo)*, **129**: 653-664, 2001.
- 5) Arthur, J. S. et al.: Disruption of the murine calpain small subunit gene, *Capn4*: calpain is essential for embryonic development but not for cell growth and division. *Mol. Cell Biol.*, **20**: 4474-4481.
- 6) Zimmerman, U.J. et al.: The calpain small subunit gene is essential: its inactivation results in embryonic lethality. *IUBMB Life*, **50**: 63-68, 2000.
- 7) Azam, M. et al.: Disruption of the mouse mu-calpain gene reveals an essential role in platelet function. *Mol. Cell Biol.*, **21**: 2213-2220.
- 8) Grammer, M. et al.: Lack of phenotype for LTP and fear conditioning learning in calpain 1 knock-out mice. *Neurobiol. Learn, Memo.*, Epub ahead of print, 2005.
- 9) Artal-Sanz, M. and Tavernarakis, N.: Proteolytic mechanisms in necrotic cell death and neurodegeneration. *FEBS Lett.*, **579** : 3287-3296, 2005.
- 10) Syntichaki, P., and Tavernarakis, N.: The biochemistry of neuronal necrosis: rogue biology? *Nat. Rev. Neurosci.*, **4**: 672-683, 2003.
- 11) Danial, N. N., and Korsmeyer, S. J.: Cell Death: Critical control points. *Cell*, **116**: 205-219, 2004.
- 12) Jiang, S. X. et al.: Chlortetracycline and demeclocycline inhibit calpains and protect mouse neurons against glutamate toxicity and cerebral ischemia. *J. Biol. Chem.*, (Epub ahead of print)
- 13) Stout, A. K. et al.: Glutamate-induced neuron death requires mitochondrial calcium uptake. *Nat.*

Neurosci., 1: 366-373, 1998.

14) Ankarcrona, M. et al.: Glutamate-induced neuronal death: a succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function. *Neuron*, **15**: 961-973, 1995.

15) Lei, S. Z. et al.: Blockade of NMDA receptor-mediated mobilization of intracellular Ca^{2+} prevents neurotoxicity. *Brain Res.*, **598**: 196-202, 1992.

16) Silke L. et al.: Activation of calpain I converts excitotoxic neuron death into a caspase-independent cell death. *J. Biol. Chem.*, **275**: 17064-17071, 2000.

17) Neumar, R. W. et al.: Cross-talk between calpain and caspase proteolytic systems during neuronal apoptosis. *J. Biol. Chem.*, **278**: 14162-14167, 2003.

18) Higuchi, M et al.: Distinct mechanistic roles of calpain and caspase activation in neurodegeneration as revealed in mice overexpressing their specific inhibitors. *J. Biol. Chem.*, **280**: 15229-15237, 2005.

19) Takano, J. et al.: Calpain mediates excitotoxic DNA fragmentation via mitochondrial pathways in adult brains. *J. Biol. Chem.*, **280**: 16175-16184, 2005.

20) Syntichaki, P. et al.: Specific aspartyl and calpain proteases are required for neurodegeneration in *C. elegans*. *Nature*, **419**: 939-944, 2002.

21) Yamashima, T.: Implication of cysteine proteases calpain, cathepsin and caspase in ischemic neuronal death of primates. *Prog. Neurobiol.*, **62**: 273-295, 2000.

22) Xu, K., Tavernarakis, N. and Driscoll, M.: Necrotic cell death in *C. elegans* requires the function of calreticulin and regulators of Ca^{2+} release from the endoplasmic reticulum. *Neuron*, **31**: 957-971, 2001.

23) Syntichaki, P., Samara, C., and Tavernarakis, N.: The vacuolar H^{+} -ATPase mediates intracellular acidification required for neurodegeneration in *C. elegans*. *Curr. Biol.*, **15**: 1349-1254, 2005.

24) Frandsen, A., and Schousboe, A.: Dantrolene prevents glutamate cytotoxicity and Ca^{2+} release from intracellular stores in cultured cerebral cortical neurons. *J. Neurochem.*, **56**: 1075-1078, (1991).

- 25) Bianchi, L. et al.: The neurotoxic MEC-4(d) DEG/ENaC sodium channel conducts calcium: implications for necrosis initiation. *Nat. Neurosci.*, **7**: 1337-1344.
- 26) Xiong, Z-G. et al.: Neuroprotection in ischemia: blocking calcium-permeable acid-sensing ion channels. *Cell*, **118**: 687-698, 2004.
- 27) Yermolaieva, O. et al.: Extracellular acidosis increases neuronal cell calcium by activating acid-sensing ion channel 1a. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **101**: 6752-6757.
- 28) Adamec, E., Beermann, M. L., and Nixon, R. A.: Calpain I activation in rat hippocampal neurons in culture is NMDA receptor selective and not essential for excitotoxic cell death. *Mol. Brain Res.*, **54**: 35-48, 1998.
- 29) Sokol, S. B., and Kuwabara, P. E.: Proteolysis in *Caenorhabditis elegans* sex determination: cleavage of TRA-2A by TRA-3. *Genes. Dev.*, **14**: 901-906, 2000.
- 30) Barnes, T. M., and Hodgkin, J.: The *tra-3* sex determination gene of *Caenorhabditis elegans* encodes a member of the calpain regulatory protease family. *EMBO J.*, **15**: 4477-4484, 1996.

図 1. ほ乳類、及び、線虫のカルパインスーパーファミリー

カルパインの基本的ドメイン構造は、ドメイン I、II(IIa+IIb)、III、IV、V 及び VI である。

IIa 及び IIb がプロテアーゼドメイン、IV と VI は、Ca²⁺結合モチーフである EF ハンド構造を 5 つ持つドメイン、III は、C2 ドメイン様 Ca²⁺結合ドメインである。

T, TRA-3 ファミリーで保存された C2 ドメインを含む Ca²⁺結合ドメイン; NS, IS1, IS2, 骨格筋特異的カルパイン p94 の特異的挿入配列; N, PBH, PalB ファミリーで保存されたドメイン; SOH, Sol ファミリーで保存されたドメイン

図 2. ほ乳類神経細胞死の経路

細胞内 Ca²⁺濃度の上昇は、カルパインの活性化による Ca²⁺排出機構の阻害、及び、ER または VDCC を介したさらなる Ca²⁺の流入を引き起こし、リソソーム酵素の活性化を引き起こす (点線矢印)。

ASIC, Acid-sensing ion channel; NMDA, NMDA 受容体; AMPA/KA, AMPA/カインニン酸受容体; VDCC, Voltage dependent Ca²⁺ channel; NCX, Na⁺/Ca²⁺ exchanger; Mt, ミトコンドリア

図 3. MEC-4 過剰活性化による線虫の神経細胞死

恒常的に活性化した MEC-4(d)変異体は、Na⁺及び Ca²⁺に対する恒常的な透過性によって、細胞質内 Ca²⁺濃度上昇による細胞死を引き起こす。

図1 ほ乳類、及び、線虫のカルパインスーパーファミリー

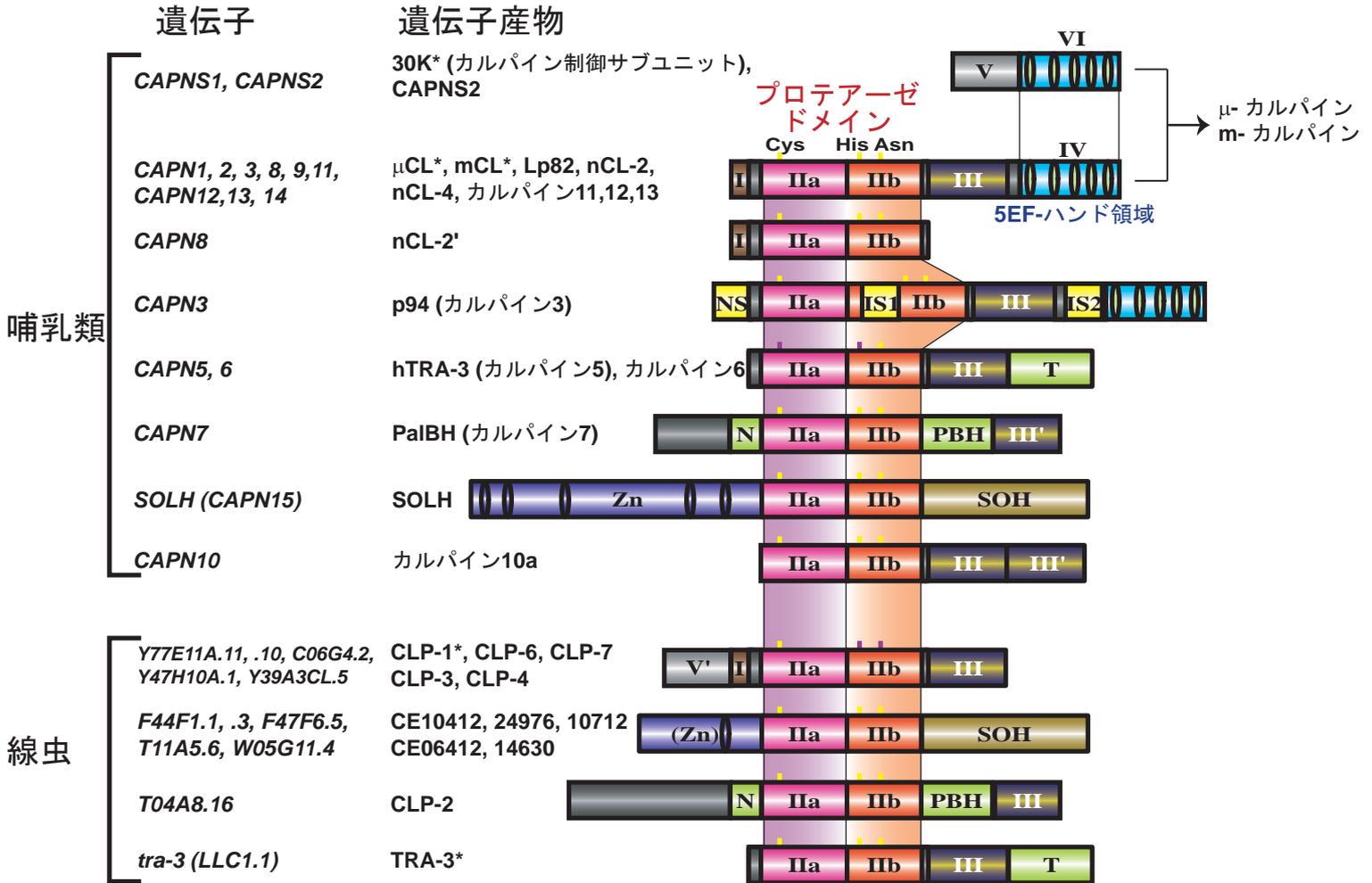


図2. ほ乳類神経細胞死の経路

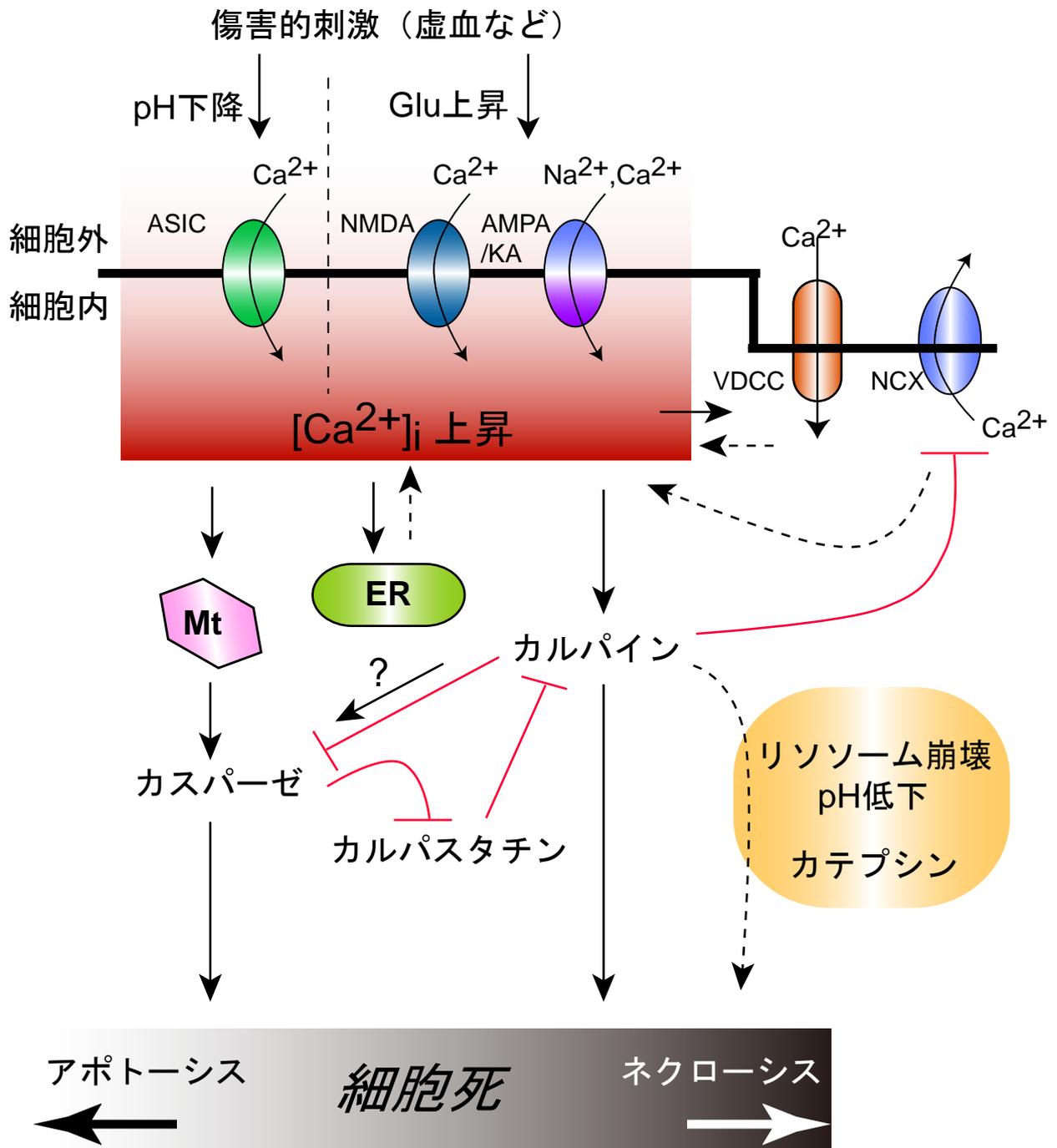


図3. MEC-4過剰活性化による線虫の神経細胞死

