

P201 小胞体依存性アポトーシスの制御機構：カスパーゼ非依存的細胞死

富山新太¹、北中千史^{1,2}、口野嘉幸^{1,2} (1 国立がんセンター、2 CREST・JST)

近年小胞体(ER)を介するアポトーシスシグナル伝達経路の存在が示され注目されている。特にこの経路は神経系細胞の細胞死と密接に関わっていると考えられているが、未だ不明な点が多い。そこで Rat1 細胞を用いてこの小胞体依存性アポトーシスの制御機構の解明を試みた。その結果、ER ストレス依存性のアポトーシスシグナルはミトコンドリアでの膜電位の低下をもたらし、cytochrome c の遊離を促した後二つに分かれることがわかってきた。一つは Apaf1-caspase 9-caspase 3 の活性化を経てアポトーシスを誘導するもので、他の一つはカスパーゼ非依存的にアポトーシスを誘導する。

P202 アポトーシスをブロックして「脳を守る」遺伝子治療法の開発

中村公則^{1,2} 濱田洋文^{1,2}、篠浦伸禎³ (1 札幌医大医、2 CREST・JST、3 都立駒込病)

私たちのグループでは、神経細胞のアポトーシスをブロックして「脳を守る」ための遺伝子治療法の開発を目指してきた。当プロジェクトの前半の3年間では、各種のプロあるいはアンチ・アポトーシス関連遺伝子を発現するアデノウイルスベクターパネルを作成し、グリオーマと培養神経細胞に対する生物活性と治療効果を検討し報告した。プロジェクト後半の平成12年度からは、障害を受けた脳の局所に外来性の抗アポトーシス遺伝子導入による高い治療効果を得るために、遺伝子の入っていない周辺の細胞にも効果を及ぼすバイスタンダー効果を持つ融合遺伝子の作成を試みた。現在、私たちは、動物細胞間を転位する性質が報告されている HSV の構造タンパク VP22 などを融合させた抗アポトーシス蛋白を作成し、生物活性を検討している。高いバイスタンダー効果とアデノウイルスによる効率的な遺伝子導入とを組み合わせ、神経細胞のアポトーシスをブロックして「脳を守る」ことができる新しい治療法の開発を目指している。

P203 中枢神経系の発生過程における神経細胞死の意義に関する検討

渡邊卓 (杏林大医、CREST・JST)

発生期ラット網膜では二種の細胞死が観察される。[1] 発生後期に網膜細胞の分化の進行に引き続き観察される網膜神経細胞の細胞死および [2] 網膜発生のごく初期、すなわち眼杯形成の直後から optic fissure の閉鎖のみられる時期に一致して、網膜後極から視神経底面を中心にした比較的限局した領域にみられる細胞死である。前者は主として分化した網膜細胞の死であり、約二週間にわたって網膜全体に散在性にみられるのに対して、後者は未分化な網膜、視神経前駆細胞の死であると考えられ、限局された領域に急激に出現し、短時間(数日間)のうちに消失する。本研究では、これらの異なる細胞死を形態学的、生化学的手法により比較検討することにより、中枢神経系の発生過程における神経細胞死の生物学的意義や、実際の細胞死のメカニズムなどを明らかにすることを目的とした。