

P211 Ca チャネルと脳虚血

三枝弘尚^{1,2}、鳥山英之¹、王玲¹、Shuqin ZONG^{1,2}、村越隆之^{1,2}、田邊勉^{1,2}

(1 東京医歯大院高次機能薬理学、2 CREST・JST)

神経細胞に発現する種々の電位依存性 Ca チャネルはそれぞれ異なった役割を果たしている。そこでこれらチャネルの活性調節により生命維持に必要な Ca を確保した状況で、有害な Ca 濃度上昇を抑制し神経細胞の虚血障害からの保護を目指す。現在、種々Ca チャネルのノックアウトマウスに中大脳動脈結紮モデルを作製しチャネル欠損の神経細胞死におよぼす影響を調べている。そしてR型Ca チャネルのノックアウトマウスにおいて、チャネル欠損により神経細胞が虚血ダメージに対して弱くなっていることが明らかとなった。そこで現在さらに急性海馬スライスを用いて、虚血刺激による細胞内Ca 濃度上昇に対するチャネル欠損の影響を検討している。

P212 Ca チャネルと痛覚伝達

栗原崇^{1,2}、三枝弘尚^{1,2}、Shuqin ZONG^{1,2}、松田嘉弘¹、韓文華¹、数野安亜¹、野中孝浩¹、田邊勉^{1,2}

(1 東京医歯大院高次機能薬理学、2 CREST・JST)

痛みはその原因により侵害受容性疼痛、神経因性疼痛、心因性疼痛に大きく分けることができる。電位依存性 Ca チャネルはこれら痛みの伝達過程の種々の局面において重要な働きをしていることは良く知られているがその詳細に関しては不明の点が多い。我々は個々の Ca チャネルの痛覚伝達における役割を明らかにすることを目的として、種々サブタイプ Ca チャネルの変異あるいは欠失したマウスを実験材料とし、種々の急性あるいは慢性の痛覚刺激さらには末梢神経傷害に対する感受性の検討を行った。その結果、個々のチャネルは痛みの種類により、それを支配する痛覚伝達機構においてある場合には協同的に、別の場合には特異的に寄与していることが明らかとなった。

P213 Bcl-x_L および Bcl-2 と小胞体(ER)上で相互作用し、それらの抗アポトーシス活性を抑制する新規蛋白質 RTN-x_S

田上真次^{1,2,3}、恵口豊^{1,3}、武田雅俊²、辻本賀英^{1,3}

(1 阪大院医、2 阪大神経機能医学、3 CREST・JST)

今回我々は Bcl-x_L と相互作用する因子を検索し、ER に局在する新規 reticulon 蛋白質 RTN-x_S を同定した。RTN-x_S は Bcl-x_L および Bcl-2 と相互作用し、そのファミリー分子 NSP-C (RTN1C) は Bcl-x_L とのみ相互作用する。RTN-x_S を HeLa 細胞で高発現させると Bcl-x_L/Bcl-2 の ER 局在性が顕著になり、またそれらの抗アポトーシス抑制活性が減少した。一方 NSP-C を高発現させると Bcl-x_L についてのみ同様の効果が認められた。以上より RTN ファミリー蛋白質は Bcl-x_L/Bcl-2 の細胞内局在性の変化を誘導し、抗アポトーシス活性を修飾すると考えられる。

P214 Bcl-x_L 部分ペプチドを用いたアポトーシス抑制

清水重臣、杉岡梨恵、辻本賀英 (阪大院医、CREST・JST)

アポトーシス抑制蛋白質である Bcl-x_L は主にミトコンドリア膜の透過性を安定化させることによりその

機能を発揮している。我々は Bcl-x_L の機能解析の過程で、N 末端の 20 アミノ酸 (BH4 ドメイン) が Bcl-x_L の機能に必要な領域であることを見出した。実際、細胞内に取り込まれるような修飾を加えた BH4 ペプチドを培養細胞やマウスに投与すると、X 線や抗癌剤によるアポトーシスに抵抗性を示し、抗アポトーシス薬剤として有用である可能性が示された。

P215 タウ蛋白キナーゼ CDK5 の活性調節因子 Cable-1 および Cable-2 の同定

畠山鎮次、中道郁夫、中山敬一 (九大生医研、CREST・JST)

アルツハイマー病の病因として p35-CDK5 複合体の過剰活性化が神経細胞死を誘導するという仮説がある。CDK5 は胎生期においても重要な役割を果たすが、p35 は胎生期において必須ではないことが示されている。そこで我々は、胎生期において CDK5 に特異的に結合する調節分子をスクリーニングしたところ、Cable-1 (BK-1) および Cable-2 (BK-2) を同定し、生化学的及び細胞生物学的解析を行った。その結果、これらの分子は胎生早期から発現していること、特に軸索伸長において重要な役割を果たしていること等が示された。現在各々のノックアウトマウスを作製してその神経発生における機能を探索中である。

P216 VHL ユビキチンリガーゼ複合体の機能解析：Rbx1 の発見

嘉村巧^{1,2,3}、Ronald C. Conaway²、Joan W. Conaway²、中山敬一^{1,3}

(1 九大生医研、2 Oklahoma Medical Research Foundation、3 CREST・JST)

von Hippel-Lindau (VHL)病は、腎癌や網膜血管腫などを発症する常染色体優性の遺伝性腫瘍症候群である。その原因分子として同定された VHL タンパク質は、Elongin B, Elongin C, Cullin2 および Rbx1 と複合体を形成し、E3 ユビキチンリガーゼ活性を有しており、HIF-1 α のユビキチン化反応を促進する。VHL が欠失している腎癌細胞株で認められる HIF-1 α の蓄積は、VHL 複合体によるユビキチン化依存性分解の障害によると示唆された。この過程において発見された分子 Rbx1 は、SCF 複合体等多くのユビキチンリガーゼに共通して使用される中心的な分子であることが明らかとなった。

P217 Bcl-2 結合蛋白質 FKBP38 による抗アポトーシス作用の分子細胞生物学的解析

白根道子、中山敬一 (九大生医研、CREST・JST)

我々は yeast two-hybrid 法により Bcl-2 に結合する蛋白として FKBP38 を同定した。FKBP38 はミトコンドリアに局在し Bcl-2 と一致した分布を示した。細胞株に FKBP38 を過剰発現させるとアポトーシスを抑制し、逆にドミナントネガティブ FKBP38 は Bcl-2 をミトコンドリア以外に分散させアポトーシスを促進させた。FKBP38 はカルシニューリンとも結合し、FKBP38 の過剰発現により NFAT の核移行及び Bad のミトコンドリア移行が阻害された。以上より FKBP38 は Bcl-2 のミトコンドリアへの移行を促し、カルシニューリン活性を抑制してアポトーシスを阻害することが示唆された。