

P225 神経損傷に起因する神経栄養因子受容体の発現応答は発達とともに変化し、損傷神経細胞の運命決定に深く関与する

本間大<sup>1</sup>、瀧川一彦<sup>1</sup>、森望<sup>2,3</sup>、木山博資<sup>1,3</sup> (1 大阪市大医、2 長寿研、3 CREST・JST)

軸索損傷に起因する神経細胞死は、幼若なラットで見られるが成熟ラットでは起りにくくなる。軸索損傷に対し、神経栄養因子受容体の神経細胞における発現応答は、発達とともに抑制から促進へと応答性が逆転する。この逆転の時期は、軸索損傷による神経細胞死が見られなくなる臨界期とよく一致する。幼若ラットの軸索損傷後、発現が低下する受容体の発現をアデノウイルスを用いて補ってやると、栄養因子を投与しなくても、神経細胞死を回避させることができた。このことから、神経栄養因子受容体の発現応答は、軸索損傷に起因する神経細胞死に極めて重要な影響を与えていると考えられる。

P226 NRSF、FKHR、Shc、PI3K、UCPs、SCG10 関連分子の加齢応答

森望<sup>1,2</sup>、曾根清明<sup>1</sup>、村井清人<sup>1,2</sup>、中野伊津子<sup>1,2</sup>、古山達雄<sup>1</sup>、山下均<sup>1</sup> (1長寿研、2 CREST・JST)

生物の老化とともに様々な遺伝子発現が変動する。我々は、『老化脳可塑性』に関する「脳を守る」戦略研究プロジェクトで扱っている神経特異的遺伝子制御、シグナル伝達、突起伸展制御に係わるRSF, Shc/ShcA, Sck/ShcB, N-Shc/ShcC, SCG10, SCLIP, RB3, stathmin に加え、その周辺で機能する分子のうち近年、老化制御や寿命制御に関し注目すべき遺伝子 FKHR, PI3K, UCPs 等について、長寿医療研究センターの加齢動物コロニーで飼育された老化ラットおよび米国 NIA の老化ラット (Fischer344/N) を用いて、老化にともなう遺伝子発現の変動の有無を調べた。その結果、stathmin と p66-Shc について有為な加齢応答が観察された。

P227 血液脳関門におけるカルニチン/有機カチオントランスポーター OCTN ファミリーの発現

玉井郁巳<sup>1,2</sup>、木戸康人<sup>1,2</sup>、大成亜紀<sup>1</sup>、加々美徹<sup>1</sup>、根津惇一<sup>3</sup>、崔吉道<sup>1,2</sup>、辻彰<sup>1,2</sup>

(1 金沢大薬、2 CREST・JST、3 中外分子医学研)

我々は、カルニチン/有機カチオントランスポーター OCTN の分子同定とその役割に関する研究を行ってきた。OCTN2 は脂肪酸代謝に必要なカルニチンの恒常性維持に必須であるが、脳内へのアセチル基供与への関与も示唆されている。本研究において、ヒトおよび種々動物由来血液脳関門培養細胞においてナトリウム依存的なカルニチン輸送活性が観測された。また、RT-PCR 法により OCTN 遺伝子発現も確認された。さらに、ラット BUI および脳灌流法においても脳内移行にトランスポーターの介在が示唆された。従って OCTN が脳内へのカルニチンならびにアセチルカルニチンの移行に一部関与するものと考えられた。

P228 新規有機イオン輸送担体のクローニングと解析

大槻純男<sup>1,2,3</sup>、本谷英之<sup>1</sup>、高長ひとみ<sup>1,2,3</sup>、細谷健一<sup>2,4</sup>、寺崎哲也<sup>1,2,3</sup>

(1 東北大院薬、2 CREST・JST、3 東北大未来研、4 富山医薬大薬)

血液脳関門におけるイオン性化合物の輸送機構を解明するために、脳毛細血管内皮細胞に発現する新規 organic ion transporter を探索した。その結果 544 アミノ酸残基からなる新規 transporter を単離し、またヒト海馬 cDNA library よりヒトのホモログを単離した。これら新規遺伝子は既知 organic ion transporter と 26.6~36.2% の相同性を示し、新しい family を形成する可能性がある。また、この transporter は精細管に高発現するため、

血液精巣関門で機能することが示唆される。

#### P229 血液脳関門における有機アニオン輸送系の解析

滝沢卓也<sup>1</sup>、大槻純男<sup>1,2,3</sup>、高長ひとみ<sup>1,2,3</sup>、細谷健一<sup>2,4</sup>、寺崎哲也<sup>1,2,3</sup>

(1 東北大院薬、2 CREST・JST、3 東北大未来研、4 富山医薬大薬)

有機アニオン系薬物の多くは脳内移行性が制限されている。その原因の一つとして血液脳関門 (BBB) における有機アニオン輸送系の関与が示唆されているが、分子の実体についてはほとんど不明である。従って BBB における有機アニオン輸送系について、分子レベルでの解析を行うことは重要である。BBB の実体である脳毛細血管内皮細胞の *in vitro* モデルとして TM-BBB を用い、有機アニオン輸送担体遺伝子の検出と完全長 cDNA の単離を行った結果、*oatp3* が得られた。以上のことから BBB には有機アニオン輸送系を担う分子の一つとして *oatp3* が関与していることが示唆された。

#### P230 血液脳関門を介した DHEAS 排出輸送機構の解析

浅場浩<sup>1</sup>、高長ひとみ<sup>1,2,3</sup>、細谷健一<sup>2,4</sup>、大槻純男<sup>1,2,3</sup>、寺崎哲也<sup>1,2,3</sup>

(1 東北大院薬、2 CREST、3 東北大未来研、4 富山医薬大薬)

血液脳関門 (BBB) における脳内神経ステロイドホルモンである硫酸抱合型デヒドロエピアンドロステロン (DHEAS) の排出輸送機構を解明することを目的とした。Brain Efflux Index 法を用いた解析から、DHEAS は BBB を介して脳から排出されることが示された。条件的不死化マウス脳毛細血管内皮細胞株 (TM-BBB4) における DHEAS の取り込みは濃度依存性を示し、有機アニオン輸送系 (*oatp*) の基質で有意に阻害された。RT-PCR 解析の結果、TM-BBB4 には *oatp* が発現していた。以上の結果から、BBB には DHEAS を輸送する担体が発現し、脳から循環血液中に排出していることが示唆された。

#### P231 血液脳関門及び腎上皮細胞における IS 排出輸送機構の解析

出口恒夫<sup>1,2</sup>、浅場浩<sup>1</sup>、大槻純男<sup>1,3,4</sup>、高長ひとみ<sup>1,3,4</sup>、細谷健一<sup>3,5</sup>、堤泰寛<sup>2</sup>、小田切優樹<sup>2</sup>、

寺崎哲也<sup>1,3,4</sup> (1 東北大院薬、2 熊本大薬、3 CREST・JST、4 東北大未来研、5 富山医薬大薬)

尿毒症期、生体内に高濃度蓄積する尿毒症物質 Indoxyl Sulfate (IS) の神経障害発現機構を解明するため血液脳関門における排出機構を Brain Efflux Index (BEI) 法を用いて解析した。さらに、Kidney Uptake Index (KUI) 法を用いて IS の主要消失臓器である腎を介した排出機構を解析した。その結果、<sup>3</sup>H]IS の脳及び腎からの排出は PAH によって阻害され、また <sup>3</sup>H]PAH の脳からの排出は IS によって阻害された事から、IS の脳からの排出には腎の有機酸輸送系と類似の輸送系が一部関与することが示唆された。

#### P232 血液脳関門 (BBB) を介したホモバニリン酸 (HVA) 透過機構の解析

森しのぶ<sup>1</sup>、高長ひとみ<sup>1,2,3</sup>、大槻純男<sup>1,2,3</sup>、細谷健一<sup>2,4</sup>、寺崎哲也<sup>1,2,3</sup>

(1 東北大院薬、2 CREST・JST、3 東北大・未来研、4 富山医薬大薬)

Dopamine の主代謝産物である HVA の BBB を介した脳からの排出機構を *in vitro* で詳細に解明すること