

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¹、大槻純男^{1,2,3}、高長ひとみ^{1,2,3}、細谷健一^{2,4}、寺崎哲也^{1,2,3}

(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¹、高長ひとみ^{1,2,3}、細谷健一^{2,4}、大槻純男^{1,2,3}、寺崎哲也^{1,2,3}

(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^{1,2}、浅場浩¹、大槻純男^{1,3,4}、高長ひとみ^{1,3,4}、細谷健一^{3,5}、堤泰寛²、小田切優樹²、

寺崎哲也^{1,3,4} (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、³H]IS の脳及び腎からの排出は PAH によって阻害され、また ³H]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¹、高長ひとみ^{1,2,3}、大槻純男^{1,2,3}、細谷健一^{2,4}、寺崎哲也^{1,2,3}

(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

を目的とした。In vitro BBB モデル細胞株として条件的不死化ラット脳毛細血管内皮細胞株 (TR-BBB) を用いた。その結果、HVA は担体を介して脳毛細血管内皮細胞に取り込まれ、かつ能動的な担体を介して細胞内から排出されていることが示唆された。さらに HVA を取り込む担体は、他の神経伝達物質代謝物と共通である可能性が示唆された。従って、BBB は HVA などの脳内老廃物の除去機能を有し、神経伝達物質の代謝回転に一部寄与していることが示唆された。

P233 血液脳関門における神経伝達物質排出輸送機構の解析

若山健太郎¹、大槻純男^{1,2,3}、高長ひとみ^{1,2,3}、細谷健一^{2,4}、寺崎哲也^{1,2,3}

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

脳内での神経伝達物質の不活化機構の一つとして、血液脳関門 (BBB) を介した排出機構の存在を明らかにすることを目的として、条件的不死化マウス脳毛細血管内皮細胞株 (TM-BBB) を用いて神経伝達物質輸送機構の解析を行った。その結果、RT-PCR によって serotonin transporter (SERT), norepinephrine transporter (NET) の転写産物が検出された。このことから、BBB に SERT, NET が発現していることが示唆され、神経伝達物質の不活性化機構として BBB 上の輸送担体を介して排出される経路が存在すると考えられる。

P234 血液脳関門における立体選択的なアスパラギン酸の輸送機構の解明

手塚和宏¹、高長ひとみ^{1,2,3}、細谷健一^{2,4}、大槻純男^{1,2,3}、寺崎哲也^{1,2,3}

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

脳内において L-Asp は興奮性神経伝達物質、D-Asp は NMDA の前駆物質として機能している。一方我々は、血液脳関門が L-Asp を脳から循環血液へ顕著に排出する機能を有することを報告した。本研究はこの輸送特性の実体を血液脳関門モデルである TM-BBB 細胞株を用いて解明することを目的とした。TM-BBB における Na⁺依存的な L-Asp の輸送活性は D-Asp の輸送活性の 11 倍高く、濃度依存的な飽和を示した。さらにこの輸送活性は一部の中性アミノ酸によって阻害された。以上の結果は、血液脳関門に Na⁺依存的な中性アミノ酸輸送担体が存在し、立体選択的な Asp の輸送を担っていることを示唆するものである。

P235 血液脳関門における浸透圧感受性 system A 輸送系の解析

高長ひとみ^{1,2,3}、徳田典子¹、大槻純男^{1,2,3}、細谷健一^{2,4}、寺崎哲也^{1,2,3}

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

脳毛細血管内皮細胞の脳側細胞膜に発現する system A の解析を行うことは脳内中性アミノ酸の動態を理解する上で重要である。本研究では血液脳関門 (BBB) における system A の in vivo 及び in vitro での実体とその活性調節の解明を目的とした。In vivo 解析から、脳内アミノ酸の除去過程の一つが BBB の system A を介していることが示された。TR-BBB (BBB モデル細胞) には system A である ATA2 mRNA が高発現し、高浸透圧処理によって発現量が増加することが示された。以上から、浸透圧感受性 system A として ATA2 が BBB に存在していることが明らかになった。