

酵素により消化して TOF-MASS 解析を行なった。その結果、結合分子候補の一つとして integrin が単離された。

P248 JCV agnoprotein の機能解析とウイルスの増殖に対する影響の検討

岡田由紀 (北大医)

JCV における agnoprotein の機能は不明である。ウイルス感染細胞では agno は主に細胞質に局在するが、agno のアミノ酸配列中には NLS と NES に相同性のあるモチーフが存在する。agno と EGFP との融合蛋白や mutant を用いた実験から、上記のモチーフ配列はどちらも機能的であり、agno は核 - 細胞質間を移行するシャトル蛋白であることが示唆された。また *in vivo* phosphorylation assay により、agno は細胞内でリン酸化されていることが明らかとなった。agno を欠損した JCV は、野生型に比べてウイルス早期および後期蛋白の発現が遅延する。さらに agno が核に局在した場合 JCV の調節領域に結合して転写を活性化することが判明した。リン酸化による agno の局在の変化が JCV の転写を調節し、ウイルスの増殖に影響を与えることが推察された。

P249 *fosB* 遺伝子による細胞運命の制御と分子メカニズムの解析 (I)

作見邦彦、西岡智子、中別府雄作 (九大・生医研、CREST・JST)

海馬の神経細胞は虚血再還流障害に対し異なる感受性を示す。歯状回や CA3 の神経細胞は虚血後ほとんど脱落しないが、CA1 の神経細胞は遅発性の細胞死に陥る。前初期遺伝子 *fosB* の発現は、虚血再還流直後に歯状回や CA3 で顕著に増加する。一方、CA1 では細胞死の直前にその発現が増加する。我々はこれらの結果から *fosB* が神経細胞の運命の決定に関わると仮定し、培養細胞系で *fosB* 遺伝子産物の機能解析を進めている。休止期の Rat 3Y1 細胞で *fosB* を発現させると、一回の細胞分裂の後両極性に伸長した形態へと変化し、増殖を停止する。現在、この形態変化の過程で発現が変化する蛋白質の解析を進めている。

P250 *fosB* 遺伝子による細胞運命の制御と分子メカニズムの解析 (II)

田原一樹、富永洋平、中別府雄作 (九大・生医研、CREST・JST)

海馬の神経細胞は虚血再還流障害に対し異なる感受性を示す。歯状回や CA3 の神経細胞は虚血後ほとんど脱落しないが、CA1 の神経細胞は遅発性の細胞死に陥る。前初期遺伝子 *fosB* の発現は、虚血再還流直後に歯状回や CA3 で顕著に増加する。一方、CA1 では細胞死の直前にその発現が増加する。我々はこれらの結果から *fosB* が神経細胞の運命の決定に関わると仮定し、培養細胞系で *fosB* 遺伝子産物の機能解析を進めている。休止期の Rat1A 細胞で *fosB* 遺伝子産物の 1 つ、 Δ FosB を発現させると、一回の細胞分裂ののち遅発性の細胞死に陥ることを見出した。現在、その分子メカニズムの解析を進めている。

P251 酸化プリンヌクレオシド三リン酸分解酵素 MTH1 の基質認識機構の解析

酒井康成^{1,2}、古市正人^{1,2}、三島正規³、白川昌宏³、岩井成憲⁴、中別府雄作^{1,2}

(1 九大・生医研、2 CREST・JST、3 奈良先端大、4 生物分子工研)

活性酸素により細胞内で生じる酸化ヌクレオチド (8-oxo-dGTP や 2-OH-dATP) は、DNA 複製や転写、翻

訳の段階で誤りを引き起こすため核ゲノム機能やミトコンドリア機能の低下を引き起こし、神経変性疾患や発がんなど老化に伴う生体障害の主要な原因の1つと考えられている。MTH1はこのような酸化ヌクレオチドを特異的に分解する活性を持つことから、活性酸素による生体障害の防御に重要な役割を持つと考えられる。我々は、ヒトMTH1の構造と機能の相関について詳細な解析を進めているが、今回 8-oxo-dGTP と 2-OH-dATP の識別に関わるアミノ酸残基を特定したので報告する。

P252 Alzheimer病における hOGG1 および hMTH1 の免疫組織化学的検討

飯田崇^{1,3}、古田晶子^{1,3}、岩城徹^{1,3}、中別府雄作^{2,3}

(1 九大医院脳研、2 九大・生医研、3 CREST・JST)

DNA の酸化損傷の防止ないし除去に関わる酵素 (hMTH1 と hOGG1-2a) の発現を Alzheimer 病 (AD) について免疫組織化学的に検討した。hMTH1 と hOGG1-2a (ミトコンドリア型) は正常脳で主に神経細胞に認められ、hMTH1 は海馬 (特に苔状線維系) に、hOGG1-2a は大脳新皮質に強く発現する傾向がみられた。AD において hMTH1 は CA3 で、hOGG1-2a は前頭葉で染色性が低下し、酸化損傷に対する防御機構が減退していると考えられた。hOGG1-2a の発現は神経原線維変化と共存しており、その形成にミトコンドリアの機能障害や活性酸素ストレスが関与する可能性が示唆された。

P253 Mutant tau TG miceにおけるNFT形成

高島明彦 (理研)

神経原線維変化は神経変性の共通の機構であり神経変性疾患では共通に見られる病理変化である。この病理変化は脳の一部領域では正常者でも脳老化に伴って観察することが出来ることから脳老化を示す病理変化の一つであると捉えることが出来る。これまで神経原線維変化を呈する動物モデルは存在していなかったが FTDP17 で見いだされた変異タウをマウスに発現することによって老化に伴って海馬領域に神経原線維変化と萎縮変性神経細胞が出現するマウスモデルの作製に成功した。このマウスは神経変性疾患の治療のみならず脳老化研究においても有用なモデル動物である。

P254 パーキンソン病モデルにおける神経細胞死とミトコンドリア機能障害

中井 正三、森 厚詞、渡部 昭仁、光本 泰秀 (大塚製薬 (株))

パーキンソン病の発症原因は不明であるが、同様の症状をヒトで引き起こす神経毒、1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) の活性代謝物である 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) の作用点から、この疾患におけるミトコンドリア機能異常仮説が提唱されている。本研究では、これら毒素で処置したパーキンソン病モデルを用い、ドパミン神経細胞死並びにミトコンドリア機能障害について、神経生化学的、組織学的及び薬理学的的手法による詳細な解析を試みた。