

一方、D-Leu であっても、至適濃度を外れた場合には添加効果を発揮しなかった。また、D-Leu 以外の D-アミノ酸には添加効果は観察されなかったことから、D-Leu はプリオン化抑制活性において特異性を有していることが明らかになった。さらに、本濃度における D-Leu は細胞毒性を有さないことも明らかにした。

以上の結果から、本研究による D-Leu のプリオン化抑制効果の発見は、新たなプリオン治療薬の可能性を示すものである。

P2-31.

Selective vulnerability and dispersion of dentate granule cells and their progenitors in pilocarpine-induced status epilepticus rat model

(大学院博士課程4年組織・神経解剖学分野)

○上森 健至

(大学 組織・神経解剖学分野)

戸田 景子、石 龍徳

Pilocarpine-induced status epilepticus model in rats has been commonly used to study the mechanisms of human temporal epilepsy. The epileptic seizures not only cause abnormal cellular organization in the dentate gyrus, but also increase neurogenesis of dentate granule cells. Here we examined the structural changes including neurogenesis in seizures-induced rats.

In rats displayed seizure activity, selective loss of Prox1 expression was observed only in the suprapyramidal blade of dentate granule cell layer. The changes were remarkable at the middle of septo-temporal axis in hippocampus. Furthermore, a few PSA+/Prox1+ cells appear to migrate from the subgranular zone to the molecular layer. These results suggest that the granule cell layer has distinct subdivisions along the septo-temporal axis, and in infra- and suprapyramidal blades in terms of the vulnerability to epileptic seizures and seizure-induced neurogenesis.

P2-32.

Apollon is upregulated by Humanin

(大学：薬理学分野)

○橋本 祐一、竹下 裕二、外山 由夏

松岡 正明

(大学：麻酔科学分野)

竹下 裕二、内野 博之

Humanin (HN), a short bioactive peptide consists of 24 amino acids, inhibits a variety of cell deaths. HN-mediated inhibition of neuronal cell death, caused by an Alzheimer's disease (AD)-linked mutant gene occurs via binding of HN to its heterotrimeric HN receptor (htHNR), which results in the activation of the Janus-associated kinases (JAKs) and signal transducer and activator and transcription 3 (STAT3) signaling pathway. A previous study demonstrated that the HN-induced activation of the htHNR/JAK2/STAT3 signaling pathway leads to increased expression of SH3 domain-binding protein 5 (SH3BP5), which is an essential effector of HN's anti-cell death activity in some cultured neuronal cells. However, it remains unknown whether SH3BP5 is the sole effector of the HN signaling pathway via htHNR/JAKs/STAT3. Here we show that the HN signaling pathway via htHNR/JAKs/STAT3 increased the expression levels of mRNA and protein of Apollon, an unusual member of the inhibitors of apoptosis proteins, and that overexpression of Apollon inhibits neuronal death, caused by a London-type familial AD-linked mutant (V642I) of amyloid β precursor protein. Overall, the results indicate that expression of Apollon is upregulated by HN and Apollon could be an effector of HN in a context-dependent manner.

P2-33.

Temporal progression of hypothalamic patterning by BMP

(BMPによる視床下部のパターン形成進行)

(大学：組織・神経解剖学分野)

○大山 恭司、石 龍徳

Hypothalamus plays a key role in homeostasis, yet it is

still not well understood how neuronal cell diversity is generated in the brain region. Intriguingly, in the developing chick hypothalamus, Shh and BMPs are expressed in a spatially overlapping, but temporally consecutive, manner. Here we show that the temporal integration of BMP signalling leads to the late acquisition of Pax7 expression in posterior hypothalamic progenitor cells. Our studies reveal a requirement for a dual action of BMPs: first, the inhibition of GliA function through Gli3 upregulation; and second, activation of a Smad5-dependent BMP pathway. Previous studies have shown a requirement for spatial antagonism of Shh and BMPs in early CNS patterning; here, we propose that neural pattern elaboration can be achieved through a versatile temporal antagonism between Shh and BMPs.

P2-34.

海馬神経細胞の産生は BMP シグナルによって制御される

(大学：組織・神経解剖学分野)

○柏木 太一、石 龍徳

(昭和大学 医学部 第一解剖学講座)

塩田 清二

海馬はアンモン角と歯状回から構成され、アンモン角には錐体細胞が、歯状回には顆粒細胞が層をなしている。アストロサイトのマーカーである GFAP プロモーター下で GFP を発現する GFAP-GFP トランスジェニックマウス (GFAP-GFP マウス) を用いた我々のこれまでの研究で、胎生期の海馬には GFAP を発現する特徴的な神経幹・前駆細胞が限局して存在し、この GFAP 発現細胞は歯状回に向かって移動しつつ顆粒細胞を生み出すことを見出した。さらに、GFAP 発現細胞の産生には発生期海馬に豊富に存在する BMP が重要な働きをしていることを見出した。アンモン角 (特に CA3) の錐体細胞層と歯状回の顆粒細胞層は近接していることからこの領域には錐体細胞と顆粒細胞の運命決定に何らかの機構が存在すると推測される。そこで、本研究は顆粒細胞の前駆細胞の産生に寄与している BMP シグナルに着目し、BMP シグナルの制御が錐体細胞と顆粒細胞間の運命決定に関与しているのではないかと推測し、検討を行った。

まず、ドミナントネガティブ型 BMP 受容体を胎仔 GFAP-GFP マウスの海馬原基に強制発現させると GFAP 発現細胞および顆粒細胞の産生が抑制された。この結果は BMP シグナルが顆粒細胞へと分化する神経幹・前駆細胞の産生に寄与していることが示唆している。BMP は細胞外因子であるため、海馬内に拡散して存在していると考えられる。しかしながら、錐体細胞層と顆粒細胞層は明確に分かれているため、錐体細胞に分化する細胞において BMP シグナルの阻害因子の存在を想定した。実際に発生期の錐体細胞層では歯状回と比較して BMP シグナル阻害因子の高い発現が認められた。以上の結果から、神経幹・前駆細胞が錐体細胞か顆粒細胞のどちらに分化するかの選択に BMP シグナルの制御が寄与していると推察された。

P2-35.

酸化ストレスによる TRPM7 抑制機構の解明

(大学：細胞生理学)

○井上 華、小西 真人

TRPM7 チャンネルはその分子内に Mg^{2+} および Ca^{2+} を透過するイオンチャネルドメインとキナーゼドメインをもつことが知られ、全身の細胞に普遍的に発現している。これまでに、脳虚血時に TRPM7 が活性酸素によって活性化され、細胞内 Ca^{2+} オーバーロードを引き起こし、神経細胞死の誘導に寄与することが示唆されている。しかしながら、TRPM7 の酸化ストレスによる活性化メカニズムについてはよく分かっていない。そこで本研究では、活性酸素による TRPM7 の制御メカニズムを明らかにすることを目的とした。まず TRPM7 wild type (wt) をマウス cDNA を用いてクローニングし、HEK293 細胞に過剰発現した。チャンネル活性を測定するために、ホールセルパッチクランプ法を用いた。予想に反して、TRPM7-wt を過剰発現細胞に過酸化水素を投与すると、TRPM7 電流は抑制された。過酸化水素による抑制は不可逆的であり、濃度依存的 ($IC_{50} = 16 \mu M$) であった。また、過酸化水素による抑制は細胞内 Mg^{2+} に依存しており、細胞内 Mg^{2+} を除去すると、抑制は見られなくなった。興味深いことに、細胞内 ATP が正常濃度存在すると、細胞内 Mg^{2+} 濃度が高い場合であっても酸化ストレスによる TRPM7 電流