

---

 一般演題：展示 P-1～P-10
 

---

**P-1.**

初代培養神経細胞において Cyclophosphamide Monohydrate (CP) は血清除去による細胞死を抑制する

(専攻生・病理学専攻)

○北澤 裕美

(病理学)

Madinyet Niyaz、工藤 玄恵

(国立精神・神経センター 神経研究所)

○沼川 忠広、功刀 浩

これまでの CP に関する研究は、抗癌剤や免疫抑制剤としての作用の解析が主であった。今回我々は、培養神経細胞において積極的な細胞死を誘導し、それに対する CP の細胞死抑制効果に着目した。

培養後 3-4 日の分散大脳皮質ニューロン (生後 2 日齢ラットより採取) に、CP (10  $\mu$ M) を投与した。24 時間後、培地から血清を除去し神経細胞死を誘導した。その結果、CP 投与群において、顕著な細胞死抑制効果がみられた。次に、CP 投与後の細胞内シグナル分子群の活性化を観察した。神経細胞において生存維持に重要であることがよく知られている、MAPK 経路に属する ERK や PI3-kinase 経路の Akt などの顕著な活性化が CP で誘導された。さらに、細胞生存に必須である Bcl-2 の発現の上昇が観察された。そこで、ERK の活性化阻害剤である U0126 の効果を検討した。U0126 (10  $\mu$ M) と CP を同時投与した場合、CP による生存維持効果および Bcl-2 発現の上昇が阻害された。このことは、CP による神経細胞の生存維持作用に Bcl-2 の発現の上昇が関与しており、Bcl-2 発現上昇の上流として CP に誘導された ERK の活性化が存在している可能性を示唆している。

**P-2.**

自家血塞栓性ラット脳梗塞のエダラボンによる抑制作用および培養中枢ニューロンを用いたその細胞死抑制の細胞生物学的解析

(大学院四年・病理学専攻)

○Madinyet Niyaz

(病理学)

松木 由法、北澤 裕美、工藤 玄恵

(国立精神・神経センター 神経研究所)

沼川 忠弘、功刀 浩

自家血塞栓性脳梗塞巣ラットにおける初期の病巣進展へのエダラボン (ラジカルスカベンジャー) の影響を解析した。ラット自家血塞栓性脳梗塞モデル (Kudo et al: Stroke 13: 505. 1982) を作製後、梗塞巣は全例で観察され、大脳皮質の極一部から大脳半球の約 8 割におよぶ浮腫・壊死状態などを示した。エダラボン投与群では病巣サイズの狭小化や細胞障害の著しい改善がみられた。次に、神経細胞障害の in vitro モデルにおいて、エダラボンによる死の抑制効果の解析を行った。培養ニューロンにて虚血性障害(血清除去および H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 添加) 刺激を行い、細胞の生存状態を観察した。刺激後の著しい細胞死が、エダラボン投与で抑制された。これら個体レベル、細胞レベルでの実験結果は、脳梗塞時の神経障害の抑制にエダラボンが非常に効果的であることを示している。次に、細胞死誘導におけるシグナル活性化をモニターしたところ、血清除去により細胞死シグナル分子 (JNK や caspase-3 等) の活性化が認められた。一方で、ERK、Akt 等の生存シグナル分子の活性化の変動は観察されなかった。培養細胞における血清除去後の細胞死はアポトーシスであることが知られており、種々のシグナル分子の活性変化が見られる。今後は、これらの分子に対するエダラボンの影響を観察する予定であり、ラジカルスカベンジャーとしての性質以外の効果が見出される可能性もある。(エダラボンは三菱ウエルファーマ株式会社の恵与による)。