

第2回 北陸銀行若手研究者助成金 研究終了報告書

部局等名 医薬保健研究域薬学系

氏名	所属・職名		助成金額
中道 範隆	医薬保健研究域薬学系・准教授		900,000 円
研究課題名	薬物トランスポーターによる神経系前駆細胞の増殖・分化能制御機構		
研究の概要	<p>〔研究開始当初の背景, 研究の目的, 研究の方法等について記入〕</p> <p>我々は、SLC トランスポーターの中でもカルニチン/有機カチオントランスポーター OCTN1 が神経細胞に機能的に発現することを世界で初めて見出した。しかしながら、神経細胞以外の中枢神経系構成細胞における OCTN1 の機能的発現は未解明なままである。中枢神経系構成細胞の一つである神経系前駆細胞 (neural progenitor cell; NPC) は、神経細胞およびグリア細胞への多分化能を有したまま増殖能を持つ未分化な細胞であり、正常な脳機能の構築に必要不可欠な細胞である。そこで本研究では、NPC における OCTN1 をはじめとする種々の薬物トランスポーターの機能的発現を明らかとし、さらに発現の明らかとなったトランスポーターの生理的役割を解明することによって、現在有効な治療法や予防法のない難治性神経変性疾患の治療や予防に有用な知見を得ることを目的として行った。</p>		
研究の成果	<p>マウス神経芽腫細胞 Neuro2A は未分化な増殖性の細胞であり、レチノイン酸による分化誘導によって神経突起を伸展させることから、神経細胞への分化が決定した神経前駆細胞のモデル細胞と考えた。この Neuro2A 細胞における種々の薬物トランスポーターの発現を定量的 PCR によって解析したところ、OCT1~3、OCTN1~3 のいずれも発現していることが確認された。研究代表者の着目する OCTN1 の発現が確認されたことから、機能的発現および生理的役割の解析を、先ず OCTN1 について行うことにした。放射標識した OCTN1 特異的基質の取り込み活性を測定することにより、Neuro2A に OCTN1 が機能的に発現していることが明らかとなった。そこで次に、Neuro2A に発現している OCTN1 を siRNA によってノックダウンし、細胞の増殖能や分化能にどのような影響を及ぼすのかを検討した。その結果、OCTN1 の発現を抑制した Neuro2A では、細胞増殖の指標となるミトコンドリア活性、および神経様細胞への分化の指標となる神経突起伸展のいずれも阻害されることが明らかとなった。以上の結果より、NPC には OCTN1 が機能的に発現しており、NPC の増殖能および分化能を促進していることが示唆された。本研究結果から、NPC に機能的な薬物トランスポーターが発現しており、NPC の増殖能および分化能を制御している可能性が示されたことにより、今後 NPC に発現する薬物トランスポーターを標的とした難治性神経変性疾患の治療法あるいは予防法の開発研究の進展が大いに期待される。</p>		
研究成果発表状況	<p>〔雑誌論文, 学会発表, 図書, 新聞掲載, 研究に関連して作成した Web ページ, 産業財産権 (特許権等) の出願・取得状況について記入〕</p> <p>学会発表 (4 件)</p> <ol style="list-style-type: none"> 中道 範隆 et al. (2011) マウス脳に発現するカルニチン/有機カチオントランスポーター OCTN1 の機能解析. 第 84 回日本薬理学会年会, 誌上開催, 3 月 16 日~18 日. 中道 範隆 et al. (2010) マウス脳におけるカルニチン/有機カチオントランスポーター OCTN1 (SLC22A4) の役割. 第 32 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 富山, 11 月 29 日~30 日. 田口 貴之, 中道 範隆 et al. (2010) マウス脳に発現するカルニチン/有機カチオントランスポーター OCTN1 の生理的機能解明. 第 122 回日本薬学会北陸支部会, 金沢, 11 月 21 日. Takayuki Taguchi, Noritaka Nakamichi et al. (2010) Functional expression of carnitine/organic cation transporter OCTN1 (SLC22A4) in mouse brain. 日本薬物動態学会第 25 回年会, 埼玉, 10 月 7 日~9 日. 		
経費の執行状況	区 分	執行額 (円)	備 考
	消耗品費	900,000	細胞培養用試薬、各種アッセイ用試薬、実験用動物、プラスチック器具等

※海外共同研究は、研究の概要欄に国名、機関名を記入すること。