

◆ 研究分野	・環境系薬学
◆ キーワード	・神経細胞培養 ・細胞死 ・神経細胞毒性 ・化学物質
◆ 産業界での応用の可能性等	・新規に合成された化学物質の神経細胞に対する毒性評価や細胞保護作用の有無などを、初期のスクリーニングに利用できる。
◆ 共同研究・受託研究可能なテーマ	・神経細胞毒性評価 ・神経細胞への有用物質スクリーニング
◆ 利用可能な設備・機器等(共用機器も可)	・クリーンベンチ ・CO2 インキュベータ
◆ 関連の知的財産等	
◆ 所属学会	・日本獣医学会 ・日本薬学会

## 研究紹介（概要）

### 化学物質誘導性神経細胞死に影響する内因性物質の探索

神経細胞死を誘導する物質は多くあるが、研究代表者は、環境化学物質の中でもメチル水銀の低濃度による神経細胞死毒性発現機序の解明およびその細胞死に影響する因子の探索を小脳顆粒神経細胞の初代培養系および神経芽細胞腫由来細胞株（ヒト・ラット・マウス）を用いて行っている（Sakaue et al., 2003; Sakaue et al., 2005）。この神経細胞死モデルにおける細胞死に対して、亜セレン酸をはじめとして、ビタミン E, N-acetyl cysteine 等の抗酸化物質が効果的に抑制することを見出し、加えてビタミン K が顕著に抑制することを明らかにした（Sakaue et al., 2006; 2011）。さらに、DNA 修復および細胞死に関与する poly-ADP ribose polymerase (PARP) の阻害剤 DPQ についても検討したところ、メチル水銀誘導性神経細胞死を抑制した。一方で、他の PARP 阻害剤はその細胞死を抑制しなかったことから、DPQ によるメチル水銀誘導性神経細胞死抑制作用は PARP 阻害以外の作用による可能性がある（Sakaue et al., 2008）。

この実験系において、脳由来神経栄養因子 (BDNF) が細胞死を促進することを見出した（Sakaue et al., 2009）。BDNF は、神経発生・発達に必須な生体内に存在するタンパク質であり、神経保護作用を持つことでよく知られる。

初代培養細胞は、長期間の培養によって細胞死が生じるが、実際に BDNF のみを添加したときには、その細胞死が抑制される。ところが、メチル水銀と BDNF を処理した場合には、メチル水銀単独処理よりも細胞死を促進した。このようにメチル水銀誘導性神経細胞死を促進する内因性および外因性の物質は他にもあると思われる。BDNF の作用機序解明を目指しつつ、メチル水銀曝露誘導性神経細胞死に影響を与える因子について検索を続ける予定である。

#### 社会、産業界への PR

新規の化学物質についての神経毒性の初期スクリーニングや神経毒性モデルに対する化学物質の有用性の評価についてご協力できます。具体的には以下の通りです。

- ✓ 培養神経細胞もしくは神経芽細胞腫由来培養細胞における化学物質等の毒性評価
- ✓ 神経細胞もしくは神経芽細胞腫由来培養細胞の各種化学物質誘導性細胞死に対する各種物質の抑制効果の評価（抗酸化物質など）

職名	准教授		
氏名	坂上 元栄		
ローマ字	SAKAUE Motoharu	学位	博士(獣医学)
所属学部等	獣医学部	所属学科等	獣医学科
所属研究室等	解剖学第二研究室	URL	http://www.azabu-u.ac.jp/ve/vet/lab_02.html