

## 30-0478

中枢神経系に高発現する新規神経栄養因子 Neudesin の同定とその作用機序  
○木村 郁夫<sup>1</sup>, 伊藤 信行<sup>1</sup> (<sup>1</sup>京大院薬)

【目的】神経栄養因子は、そのニューロン保護作用から脳・神経系疾患に対する治療薬への可能性が高く期待されている。これより我々は胎児期から成体にかけて脳・脊髄等の中枢神経系に高発現する機能不明な新規分泌性因子を同定し、Neudesin(neuron-derived secreted neurotrophic factor)と命名した。そして Neudesin の脳における役割を明らかにするためニューロンに対する作用及びその作用機序を検討した。

【方法】mouse 大脳皮質初代培養系を用い免疫染色を行うことでニューロンの生存率及びグリア細胞に対する BrdU assay から Neudesin の生物活性について検討した。さらにこの活性を指標にして Neudesin による細胞内シグナル伝達を探るため様々な経路の阻害剤及びその経路に関与するタンパクの抗体を用い Western-blotting を行うことにより検討した。

【結果および考察】Neudesin は大脳皮質ニューロンに対し強い生存維持活性を持つことがわかった。しかしグリア細胞に対しては細胞増殖活性を示さなかった。また、ニューロンに対する Neudesin 刺激により、MAPK, PI3K 経路それぞれに関与するタンパク ERK1/2, Akt のリン酸化亢進が確認され、それによって転写因子である CREB のリン酸化亢進が誘導された。さらに Neudesin の生存維持活性及び MAPK, PI3K 経路の活性化は Gi/o 型 GPCR(G-protein coupled receptor)の阻害剤である百日咳毒素により完全に抑制された。よってニューロンで発現する新規分泌性因子 Neudesin は受容体として Gi/o 型 GPCR を介し MAPK, PI3K 経路を活性化することによりニューロンに対し神経栄養因子として働くことが示唆された。