

平成23年度 ほくぎん若手研究者助成金 研究実績報告書

氏名		所属・職名	助成金額
赤沼 伸乙		富山大学大学院医学薬学研究部(薬学)・助教	800,000 円
研究課題名	血液脳関門 PGE ₂ 排出トランスポーターMrp4 機能亢進による脳炎回避戦略構築		
研究の概要	[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] インフルエンザなどの感染症時に、脳においては炎症メディエーターPGE₂ の合成が促進される。リポ多糖 (LPS) 投与による炎症惹起時には血液脳関門(BBB)を介した PGE₂ 排出が減弱していることを予備的に見だしており、薬物投与による PGE₂ 排出阻害は脳における過剰炎症誘発に繋がる可能性がある。さらに、PGE₂ 排出に関与する BBB 輸送担体、Mrp4 の機能亢進は脳からの効率的な PGE₂ クリアランスに繋がると期待される。本研究では、in vivo BBB 排出解析法である brain efflux index (BEI) 法によって、炎症モデルマウスでの PGE₂ 排出輸送に対し阻害する薬物と Mrp4 阻害効果との相関を明らかにすると共に、BBB における Mrp4 発現量上昇の方法論を確立することを目的とした。		
研究の成果	[研究成果について具体的に記入] LPS 投与炎症モデルマウスを用いた BEI 法の結果、Mrp4 に対し高い親和性を有するβ-ラクタム系抗生物質である cefmetazole 及び cefotaxime の脳内投与によって、BBB を介した PGE₂ 排出機能はほぼ 0 となった。Cefmetazole は静脈内投与によっても PGE₂ 排出は阻害された。その他、各種薬物を用いた解析では、Mrp4 に対し親和性が低い薬物では阻害が示されず、「Mrp4 に対し強い阻害効果を示す薬物」が炎症時において BBB を介した PGE₂ 排出を阻害する可能性が示された。 Mrp4 発現誘導化合物を条件的不死化ラット脳毛細血管内皮細胞株 TR-BBB を用いて同定を試みた。その結果、liver X receptor、retinoid X receptor 及び peroxisome proliferator-activating receptor の作動薬処理によって、TR-BBB における Mrp4 mRNA 発現量が有意に上昇した。従って、これら受容体活性化によって BBB に発現する Mrp4 発現が誘導されることが示唆された。		
研究成果発表状況	[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] (雑誌論文) Attenuation of prostaglandin E₂ elimination across the mouse blood-brain barrier in lipopolysaccharide-induced inflammation and additive inhibitory effect of cefmetazole, Akanuma S. et al., <i>Fluid Barriers CNS</i>, 8:24 (2011)		
経費の執行状況	区分	執行額(円)	備考
	アイソトープ化合物	424,200 円	³ H-Prostaglandin E ₂
	動物	82,312 円	
	試薬	67,664 円	
	消耗品など	225,824 円	