

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 10 日現在

機関番号：82601

研究種目：若手研究 B

研究期間：2009 ～ 2012

課題番号：21700422

研究課題名（和文） グリア型グルタミン酸トランスポーター新規調節機構の解明

研究課題名（英文） Elucidation of the novel mechanisms which modulate L-glutamate transporters

研究代表者 佐藤 薫 (SATO KAORU)

国立医薬品食品衛生研究所薬理部第一室長

研究者番号：10311391

研究成果の概要（和文）：初代培養アストロサイトおよび *Xenopus oocyte* 強制発現系を用いて、一酸化窒素がグリア型グルタミン酸トランスポーター GLAST および GLT-1 を S-nitrosyl 化することにより機能阻害することを見いだした。新たな調節機構として多価不飽和脂肪酸の一つであるドコサヘキサエン酸がグルタミン酸トランスポーター機能を更新することを見いだした。

研究成果の概要（英文）：We clarified that Nitric oxide inhibits glial L-glutamate transporter function, GLAST and GLT1, through S-nitrosylation using cultured astrocytes and *Xenopus oocyte* overexpressing these transporters. We further found that docosahexaenic acid enhanced L-glutamate transporter function.

## 交付決定額

（金額単位：円）

|         | 直接経費      | 間接経費 | 合計        |
|---------|-----------|------|-----------|
| 2009 年度 | 1,100,000 | 0    | 1,100,000 |
| 2010 年度 | 900,000   | 0    | 900,000   |
| 2011 年度 | 600,000   | 0    | 600,000   |
| 2012 年度 | 600,000   | 0    | 600,000   |
| 年度      |           |      |           |
| 総計      | 3,200,000 |      | 3,200,000 |

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学 神経化学・神経薬理学

キーワード：グリア細胞、グルタミン酸トランスポーター

## 1. 研究開始当初の背景

グリア型グルタミン酸（L-glutamate: L-Glu）トランスポーターは中枢神経系においてシナプス前部から放出された L-Glu を取り込みシナプス伝達を終結させるとともに、細胞外 L-Glu 濃度を低値に保ち神経細胞を L-glu 興奮毒性から保護する。非常に多くの中枢神経疾患においてこのグリア型 L-glu トランスポーターが変調をきたしている (Beart et al., 2007)。本研究では、グリア型 L-Glu トランスポーターの機能調節

機構を詳細に解析し、中枢神経疾患の新たな予防治療薬開発の可能性を探ることを目的とする。

## 2. 研究の目的

これまでに、初代培養アストロサイト（グリア型 L-Glu トランスポーターのサブタイプの一つである GLAST を発現）を用いての新規調節物質を見いだした。その一つとして、一酸化窒素 (nitric oxide: NO) が GLAST のトランスポート能を可逆的に阻害するこ

とを発見した。さらに、この反応が NO による GLAST 分子の S-NO 化を介していることが示唆されている。そこで、本知見についてさらに検討をすすめ、L-Glu トランスポーターが S-NO 化により可逆的に機能調節されていることの証拠を得る。さらに、*Xenopus oocyte* 強制発現系を用いて、GLAST のみでなく成熟脳において占有的に機能しているグルタミン酸トランスポーター GLT-1 の機能制御機構についても詳細に検討する。また、グリア型 L-Glu トランスポーターを S-NO 化する化合物の探索も行う。これらの実験で立ち上げたアストロサイト初代培養系、*Xenopus oocyte* 強制発現系におけるグルタミン酸トランスポーター電流測定実験を用いて、その他のグルタミン酸トランスポーター機能調節機能を翻訳後修飾に着目して検討する。

### 3. 研究の方法

#### グルタミン酸トランスポーターの S-NO 化による機能調節機構の検討

##### 1. 培養アストロサイトを用いた検討

生後 3 日令ラット脳大脳皮質を 0.25% トリプシン及び 0.01% DNase 処理し、得られた細胞を 10% FBS 含有改変 DMEM 培地でコンフルエントになるまで 10-15 日間培養した。フラスコを振とうし、培養細胞からアストロサイト以外の細胞を除去し、再度コンフルエントになるまで 7 日間培養した。0.1% トリプシン 1 mM EDTA を用いてアストロサイトを実験使用プレートもしくはディッシュに再播種しさらに 7 日間培養した。NO による分子制御を検討するため、S-nitroso-L-acetyl penicillamine (SNAP, 100  $\mu$ M) により GLAST が S-nitrosyl 化されているかどうか、ビオチンスイッチ法により検討した。

##### 2. *Xenopus oocyte* を用いた検討

成熟動物の前脳アストロサイトに発現している GLAST, GLT-1 両サブタイプに対する作用について検討する目的で、*Xenopus oocyte* に L-Glu トランスポーター (EAAT1 [human GLAST], EAAT2 [human GLT-1]) を強制発現しトランスポーター電流を記録した。トランスポーター cDNA を大腸菌で増幅し NotI で直鎖化した。直鎖化した DNA を鋳型として RNA (cRNA) を合成した。コラゲナーゼ処理により濾胞細胞を除去したアフリカツメガエル卵母細胞に cRNA を注入しトランスポーターを発現させた。この卵母細胞に双ガラス電極膜電位固定法を適用し膜電流測定を行なった。トランスポーターを介するイオン電流は卵母細胞を -50 mV に保持し、-120 mV へ周期的なステッ

プパルスを加えた状態で、L-Glu を用いて誘発した。NO 関連試薬 (SNAP, NNO1, aliphatic N-nitrosamines 等) はバスアプリケーションでは反応のばらつきが大きかったため、ナノインジェクターを用いて電流測定中に直接 *oocytes* にインジェクションして検討した。

#### グルタミン酸トランスポーターのその他の翻訳後修飾による機能調節について

*Xenopus oocyte* に EAAT1 もしくは EAAT2 を強制発現し、トランスポーター電流測定実験によって、機能調節物質の探索およびその機能調節機構の検討を行った。この際、本実験系の検出性、応用性をあげるため実験系の調整を行ったので、これについては研究成果として報告する。

### 4. 研究成果

#### グルタミン酸トランスポーターの S-NO 化による機能調節機構の検討

##### 培養アストロサイトを用いた検討

SNAP 処理した培養アストロサイトはビオチンスイッチ法で弱いながら S-nitrosyl 化が検出された。以上のことより、GLAST が確かに NO により直接 S-nitrosyle 化を受けていることが確認された。NO による GLAST の阻害について、*Xenopus oocyte* に強制発現させた GLAST (EAAT1) のトランスポーター電流測定実験によって、直接的に確認した。NO generator である SNAP、NO 放出を介さず標的分子を直接 S-nitrosyl 化する化合物 NNO1 (東京大学薬学部薬化学教室 大和田智彦教授より供与) により EAAT1 電流が有意に阻害された。成熟ラット前脳に占有的に発現している L-Glu トランスポーター GLT-1 (EAAT2) についても同様の検討を行ったところ、やはり NO による調節を受けることを確認した (投稿中)。さらに、東京大学薬学部薬化学教室 大和田智宏教授より供与された aliphatic N-nitrosamines (Yanagimoto et al., 2007) について NO を介した L-Glu トランスポーター阻害作用をもつものがあるかどうか探索を行ったが、残念ながら阻害作用を持つものは見つけれなかった。

#### *Xenopus oocytes* における EAAT1 もしくは EAAT2 電流測定実験の検出性、応用性の向上

これまで *Xenopus oocytes* における強制発現では pcDNA3.1 を使用していたが、*Xenopus oocytes* への高発現が知られている pGHMHE に EAAT1, EAAT2 をのせかえたところ、注入 cRNA 量を 1/5 に減少させることができた。また、*Xenopus oocytes*

に EAAT2 を強制発現させた場合、卵黄タンパク質との相互作用のため、ウェスタンブロッティングが非常に困難であった。そこでウェスタンブロッティング実験で検出が容易で、尚かつ、*Xenopus oocyte* への強制発現が可能なエピトープ標識 EAAT2 コンストラクト、「V5 (GKPIP NPLLG LDST) エピトープ標識を細胞外ドメインに挿入した EAAT2-V5 コンストラクト (EAAT2-V5)」を開発し、ウェスタンブロッティングでの EAAT2 の検出を可能にした。

#### グルタミン酸トランスポーターのその他の翻訳後修飾による機能調節について

EAAT1/EAAT2 電流を測定し、調節物質の探索を行ったところ、NSAIDs であるジクロフェナクとナイフルミク酸に調節作用があることを見いだした。このとき、付加的なプロトン電流が惹起されていることを発見した。これは、グリア型トランスポーターに新たな機能調節機構が存在することを示唆している。

ツニカマイシンの適用によりグリコシル化による機能調節の可能性についても検討したがツニカマイシンはグルタミン酸トランスポーター電流に何ら影響を及ぼさなかった。また、2-Bromhexadecanoic acid の適用によりパルミトイル化による機能調節の可能性についても検討したが 2-Bromhexadecanoic acid はグルタミン酸トランスポーター電流に何ら影響を及ぼさなかった。

SNARE 蛋白質である syntaxin (STX1A) との相互作用による調節の可能性について、中枢神経系において中心的な役割を果たしている EAAT2 強制発現 *Xenopus oocyte* を用いた電流測定実験を用いて検討した。EAAT2-V5 強制発現 *Xenopus oocyte* において、L-Glu 誘発 EAAT2 電流振幅値の L-Glu 濃度依存性、膜分画、total 分画の EAAT2-V5 蛋白質の発現を確認した。また、STX1A と EAAT2 を共発現すると、EAAT2 電流の有意な減少が引き起こされた。EAAT2-V5 と STX1A との共発現により EAAT2 total 蛋白質量の低下が確認されたが、同様の傾向が mock との共発現においても観察されてしまった。したがって、我々の観察した STX1A による EAAT2 制御は過剰なタンパク質発現か RNA injection による影響であることが示唆された。しかし、本研究の過程でウェスタンブロッティング実験にて検出が容易で、尚かつ、*Xenopus oocyte* への強制発現が可能なエピトープ標識 EAAT2 コンストラクト、「V5 (GKPIP NPLLG LDST) エピトープ標識を細胞外ドメインに挿入した EAAT2-V5 コンストラクト (EAAT2-V5)」が開発された点は、

今後、EAAT2 機能制御機構の検討において非常に強力な実験ツールとなると思われる。

次に、新たな EAAT2 機能調節機構として多価不飽和脂肪酸 (PUFA) に着目した。ドコサヘキサエン酸 (docosahexaenic acid: DHA) が急性的に EAAT2 電流を増強することを見いだした。これは DHA の濃度依存的な反応であることも確認した。細胞内不透過 DHA である DHA-CoA も同様の作用を呈したことから、DHA の *oocyte* 内へのインジェクションではこのような作用が観察されなかったことから、DHA の作用点が細胞膜の外側であることが示唆された。以上の結果は DHA による急性かつ可逆的な EAAT2 の新しい機能調節機構があることを示している。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

- 1 Oguchi-Katayama, A., Monma, A., Sekino, Y., Moriguchi, T, Sato, K. Comparative gene expression analysis of the amygdalae of juvenile rats exposed to valproic acid at prenatal and postnatal stages. *J Toxicol Sci.* (2013) 38, 391-402.(C.A.)
- 2 Kinoshita, M., Nasu-Tada, K., Fujishita, K., Sato, K., Koizumi, S. Secretion of matrix metalloproteinase-9 from astrocytes by inhibition of Tonic P2Y14-receptor-mediated signal(s). (2013) *Cell Mol Neurobiol* 33 (1), 47-58.
- 3 Takaki, J., Fujimori, K., Miura M., Suzuki T., Sekino, Y., Sato, K. L-glutamate released from activated microglia downregulates astrocytic L-glutamate transporter expression in neuroinflammation: the 'collusion' hypothesis for increased extracellular L-glutamate concentration in neuroinflammation. (2012) *J. Neuroinflammation* 9, (C.A.)
- 4 Morizawa, Y., Sato, K., Takaki, J., Kawasaki, A., Shibata, K., Suzuki, T., Ohta, S., Koizumi, S. (2012) Cell-autonomous enhancement of glutamate-uptake by female astrocytes. *Cell Mol Neurobiol* 32 (6), 953-6.
- 5 Takata, F., Dohgu, S., Yamauchi, A., Matsumoto, J., Machida, T., Fujishita, K., Shibata, K., Shinozaki, Y., Sato, K., Kataoka, Y., Koizumi, S., In vitro blood-brain barrier models using brain capillary endothelial cells isolated from infant and adult rats retain age-related barrier properties. (2013) *PLoS ONE* 8 (1), e55166.
- 6 Sato, K., Kuriwaki J., Takahashi, K., Saito, Y., Oka, J., Otani, Y., Sha, Y., Nakazawa, K., Sekino, Y., Ohwada, T. (2012) Discovery of a tamoxifen-related compound that suppresses glial L-glutamate transport activity without interaction with estrogen receptors. *ACS Chem*

- 7 日経産業新聞に紹介されました「中枢神経疾病薬の候補 乳がん薬から物質開発」(2011, 12/14)  
<http://news.mynavi.jp/news/2011/12/08/060/index.html>
- 8 Takahashi, K., Ishii-Nozawa, R., Takeuchi, K., Nakazawa, K., Sato, K. (2010). Two NSAIDs, niflumic acid and diclofenac, inhibit the human glutamate transporter EAAT1 through different mechanisms. *J Pharmacol Sci* 112, 113-117. (C.A.)
- 9 最上(重本) 由香里、佐藤 薫(2012)ミクログリアの最近の話題 ～次々と明らかになるミクログリアの生理的新機能～日薬理誌 140 216～220
- 10 佐藤 薫 (2011) グリア型グルタミン酸トランスポーター、日薬理誌 138:127
- 11 佐藤 薫、(2011) Ephrin/Eph 受容体シグナルを介した neuron-glia communication、日薬理誌 137:53

[学会発表] (計 48 件)

**国内学会**

1. 佐藤 薫、ヒト iPS 細胞由来神経細胞を用いた毒性評価系の可能性、日本薬学会第 133 回年会シンポジウム「ヒト iPS 細胞を用いた新規 in vitro 毒性評価系の構築 —現状と課題そして期待—」(オーガナイザー、シンポジスト)、日本薬学会第 133 回年会 (2013.3) (横浜)
2. 最上(重本) 由香里、干川和枝、三浦麻利衣、関野祐子、佐藤 薫、神経細胞とグリア細胞(アストロサイト・ミクログリア)が共存する新規 In Vitro 血液脳関門モデルの開発、日本薬学会第 133 回年会 (2013.3) (横浜)
3. 高橋華奈子、最上(重本) 由香里、大津香苗、岡田洋平、岡野栄之、関野祐子、佐藤 薫、ヒト iPS 細胞由来神経細胞標本の遺伝子発現プロファイリングの株間比較、日本薬学会第 133 回年会 (2013.3) (横浜)
4. 片山敦子、門馬彰彦、秋友孝文、廣末 愛、星裕姫乃、守口 徹、関野祐子、佐藤 薫、バルプロ酸幼弱期暴露が情緒社会性におよぼす影響を予測するマーカー遺伝子群の探索、日本薬学会第 133 回年会 (2013.3) (横浜)
5. 佐藤 薫、片山敦子、門馬彰彦、守口 徹、関野祐子、バルプロ酸を胎生期あるいは生後適用したラット扁桃体の遺伝子発現マイクロアレイ解析、第 86 回 日本薬理学会年会 (2013.3) (福岡)
6. 最上由香里、大野泰雄、ジェームズ E ゴールドマン、関野祐子、佐藤 薫、ミクログリアは生後初期脳室下帯の神経新生、オリゴデンドロサイト新生を促進する、第 86 回 日本薬理学会年会 (2013.3) (福岡)
7. 藤森康希、高木淳平、佐藤 薫、鈴木武之、パロキセチンは P2X4 受容体活性化の抑制によりミクログリアの活性化を要請する、第 86 回 日本薬理学会年会 (2013.3) (福岡)
8. 佐藤 薫、ヒト iPS 細胞由来神経細胞を用いた毒性評価実現にむけた取り組み、スーパー特区フォーラム in 大阪 (講演) (2013, 1) (大阪)
9. 三浦麻利衣、佐藤 薫、鈴木岳之、グリア型グルタミン酸トランスポーター機能に対し極長鎖脂肪酸が与える影響の検討、第 6 回先端分子薬理研究会 (2012. 12) (東京)
10. 大和田智彦、佐藤 薫、栗脇淳一、高橋華奈子、斉藤善彦、岡 淳一郎、中澤憲一、関野祐子、沙宇、尾谷優子、タモキシフェンを基盤としたグルタミン酸トランスポーター阻害剤の開発、第 30 回 メディシナルケミストリーシンポジウム (2012. 11) (東京)
11. Fujimori, K., Takaki, J., Sato, K., Suzuki, T., Paroxetine prevents the functional impairment of L-glutamate transporters in inflammation by microglial glutamate release, 第 35 回 日本神経科学大会 (2012. 9) (名古屋市)
12. Shigemoto-Mogami, Y., Fujimori, K., Igarashi, Y., Hirose, A., Sekino Y., Sato, K., Effects of carbon nanotubes on proliferation of neural stem cells and microglial viability, 第 35 回 日本神経科学大会 (2012. 9) (名古屋市)
13. Takahashi, K., Tomohiko I., Sekino, Y., Sato, K., Development of the epitope-tagged EAAT2 in *Xenopus* oocyte expression system, 第 35 回 日本神経科学大会 (2012. 9) (名古屋市)
14. Oguchi-Katayama, A., Monma, A., Otomo, Y., Imai, M., Akitomo, T., Takahashi, Y., Kato, F., Sekino, Y., Sato, K., Search for genetic markers for risks in emotion and social interaction caused by exposure to chemical compounds in embryonic or neonatal periods, 第 35 回 日本神経科学大会 (2012. 9) (名古屋市)
15. Sato, K., Takahashi, K., Shigemoto-Mogami, Y., Ohtsu, K., Okada, Y., Okano, H., Sekino, Y., The Clonal difference in response to L-glutamate and ATP of human induced pluripotent stem cell-derived neurons, 第 35 回 日本神経科学大会 (2012. 9) (名古屋市)
16. 最上(重本) 由香里、関野祐子、佐藤 薫、生後ラットの脳・SVZ 周辺において活性化ミクログリアは神経およびグリア細胞の新生・分化を制御している、第 14 回応用薬理研究会 (2012. 9, 甲府市)
17. 片山 敦子、守口 徹、関野祐子、佐藤 薫、幼弱期化学物質暴露による情緒社会性への影響の予測、第 14 回応用薬理研究会 (2012. 9) (甲府市)
18. 高橋華奈子、入江智彦、関野祐子、佐藤 薫、グルタミン酸トランスポーター EAAT2 機能調節機構の解析ツールとしてのエピトープ標識 EAAT2 の開発、第 14 回応用薬理研究会 (2012. 9, 甲府市)
19. 佐藤 薫、栗脇淳一、高橋華奈子、斉藤善彦、岡淳一郎、尾谷祐子、謝宇、中澤憲一、関野祐子、大和田智彦、タモキシフェンを基盤とした新規グルタミン酸トランスポーター阻害剤の開発、第 14 回

- 応用薬理研究会 (2012. 9) (甲府市)
20. 里吉 寛、眞嶋 悠幾、井手 聡一郎、佐藤 薫、南 雅文、胎生～新生期における鉛暴露が成熟後のラットの情動に及ぼす影響、日本薬学北海道支部第138回例会 (2012. 6) (札幌市) 0. 佐藤 薫、iPS 細胞由来ニューロンの薬理的解析 平成 24 年度厚科研 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業公開シンポジウム in 前橋「ヒト iPS 細胞を用いた安全性薬理試験へのロードマップ」(2012. 5) (前橋)
  21. 佐藤 薫、栗脇淳一、高橋華奈子、斉藤善郎、岡淳一郎、尾谷優子、沙宇、中澤憲一、関野祐子、大和田智彦、エストロゲン受容体を介さずグリア型グルタミン酸トランスポーターを抑制するタモキシフェン関連化合物の発見 第 85 回日本薬理学会年会 (2012.3) (京都)
  22. 藤森康希、高木淳平、佐藤 薫、鈴木岳志、炎症条件下グルタミン酸トランスポーター機能低下に対する抗うつ薬の作用 第 85 回日本薬理学会年会 (2012.3) (京都)
  23. 片山敦子、門馬彰彦、大友ゆき、今井美鈴、秋友孝文、守口 徹、関野祐子、佐藤 薫、胎生～新生期の化学物質暴露が情緒社会性におよぼす影響を予測するマーカー機能タンパク質遺伝子群の探索 日本薬学会第 132 回年会 (2012.3) (札幌)
  24. 最上(重本)由香里、藤森 康希、五十嵐良明、広瀬明彦、関野祐子、佐藤 薫、カーボンナノチューブが神経幹細胞に与える影響 日本薬学会第 132 回年会 (2012.3) (札幌)
  25. 高橋華奈子、最上(重本)由香里、岡田洋平、大津香苗、福角勇人、正札智子、金村米博、岡野栄之、関野祐子、佐藤 薫、ヒト iPS 由来神経細胞標本の薬効・毒性評価への応用可能性—最適 iPS 株探索と標準プロトコルの作成 日本薬学会第 132 回年会 (2012.3) (札幌)
  26. 佐藤 薫、最上由香里、関野祐子、創薬標的としてのミクログリアの新しい可能性 日本薬学会第 132 回年会シンポジウム「次世代創薬に向けた新たなストラテジー」(2012.3) (札幌)
  27. 佐藤 薫、iPS 細胞由来ニューロンの薬理的プロファイリング 平成 23 年度 厚科研 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業シンポジウム「ヒト iPS 細胞を用いた安全性薬理試験へのロードマップ」(2012. 3) (東京)
  28. 眞嶋悠幾、中 誠則、井手総一郎、佐藤 薫、南雅文、新生期バルプロ酸暴露が成獣ラット情動行動に与える影響 第 62 回 日本薬理学会北部会 (2011.9) (仙台)
  29. 中 誠則、眞嶋悠幾、井手総一郎、佐藤 薫、南雅文、新生期バルプロ酸暴露が成獣ラット情動行動に与える影響 第 21 回 日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会 合同年会 (2011.9) (東京)
  30. 高橋由香里、永瀬将志、落合敏平、安井 豊、中尾彩乃、渡部文子、高木 聡、佐藤 優、奥津浩也、守口 徹、佐藤 薫、加藤総夫、胎生～新生期における化学暴露が扁桃体神経興奮性に及ぼす影響の

多面的評価法 第 34 回 日本神経科学大会 (2011.9) (横浜)

31. 片山(小口)敦子、門間彰彦、大友ゆき、守口 徹、関野祐子、佐藤 薫、胎生期および新生期バルプロ酸暴露によるラット扁桃体遺伝子発現変動の網羅的解析 第 34 回 日本神経科学大会 (2011.9) (横浜)
32. 最上(重本)由香里、関野祐子、大野泰雄、佐藤 薫、生後ラットの脳・SVZ 周辺において活性化ミクログリアは神経およびグリア細胞の新生・分化を制御している 第 34 回 日本神経科学大会 (2011.9) (横浜)
33. 鈴木岳之、高木淳平、藤森康希、佐藤 薫、炎症時グリア間コミュニケーションによりアストロサイトグルタミン酸トランスポーター機能低下が引き起こされる 第 34 回 日本神経科学大会 (2011.9) (横浜)
34. 佐藤 薫、高木淳平、藤森康希、鈴木岳之、関野祐子、パロキセチンは新規メカニズムにより炎症下のグルタミン酸取り込み機能低下を抑制する 第 34 回 日本神経科学大会 (2011.9) (横浜)
35. 藤森康希、高木淳平、佐藤 薫、鈴木岳之、炎症時のグリア間コミュニケーションがグルタミン酸トランスポーター機能変化をもたらす 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2011 (2011.8) (東京)
36. 佐藤 薫、James E Goldman、関野 祐子、生後初期脳のリスクアセスメントシステムの構築、日本薬学会第 132 回年会 (2011. 3, 静岡市)
37. 高木淳平、佐藤 薫、鈴木岳之、パロキセチンはリポポリサッカライドによって引き起こされるグルタミン酸トランスポーター活性の低下を抑制する 第 84 回 日本薬理学会年会 (2011. 3) (横浜)
38. 佐藤 薫、高橋華奈子、中澤憲一、石井一野澤玲子、竹内幸一、関野祐子、ナイフルミック酸によるヒトグルタミン酸トランスポーター EAAT1 の基質依存的な調節 第 84 回 日本薬理学会年会 (2011. 3) (横浜)

#### 国際学会

1. Sato, K., Fujimori, K., Takaki, J., Suzuki, T., Sekino, Y., Paroxetine Prevents the Functional Impairment of L-Glutamate Transporters in Inflammation by Modulating Microglial Glutamate Release. *SfN 2012* (2012. 10) (New Orleans, USA)
2. Sato, K., Takahashi, K., Shigemoto-Mogami, Y., Ohtsu, K., Okada, Y., Okano, Y., Sekino, Y., The comparative study of the mRNA-expression of P2 receptors and glutamate receptors between neurons differentiated from 201B7 and 253G1 human induced pluripotent stem cell lines. the 11<sup>th</sup> biennial meeting of APSN and the 55<sup>th</sup> annual meeting of JSN (2012. 9) (Kobe, Japan)
3. Sekino, Y., Takahashi, K., Shigemoto-Mogami, Y., Ohtsu, K., Okada, Y., Okano, Y., Sato, K., The clonal difference in response to ATP and L-Glutamate of human induced pluripotent stem

- cell-derived neurons, the 11<sup>th</sup> biennial meeting of APSN and the 55<sup>th</sup> annual meeting of JSN (2012.9) (Kobe, Japan)
4. Sato, K., Kuriwaki, J., Takahashi, K., Saito, Y., Oka, J., Otani, Y., Sha, Y., Nakazawa K., Sekino, Y., Ohwada, T. Discovery of a tamoxifen-related compound that suppresses glial L-glutamate transport activity without interaction with estrogen receptors, FENS meeting 2012 (2012.7) (Barcelona, Spain)
  5. Takahashi, Y., Katayama, A., Nagase, M., Moriguchi, T., Sato, K., Kato, F. Electrophysiological and transcriptomic identification of the remote influence in the central amygdala following single postnatal administration of valproate in rats, FENS meeting 2012 (2012.7) (Barcelona, Spain)
  6. Sato, K., Takahashi, K., Shigemoto-Mogami, Y., Ohtsu, K., Okada, Y., Okano, H., Sekino, Y. The clonal difference in response to ATP of human induced pluripotent stem cell-derived neurons, ISSCR2012 (2012.6), (Yokohama, Japan)
  7. Sato, K., Takahashi, K., Shigemoto-Mogami, Y., Ohtsu, K., Okada, Y., Okano, H., Sekino, Y. The clonal difference in response to ATP of human induced pluripotent stem cell-derived neurons, Purine2012 (2012.5-6), (Fukuoka, Japan).
  8. Sato, K., Takaki, J., Fujimori, K., Suzuki, T., Sekino, Y. Down-regulation of astrocyte L-glu transporters under inflammation is caused by glia-glia communication, SfN2011 (2011.11), (Washington D.C., USA)
  9. Sato, K., Shigemoto-Mogami, Y., Ohno, Y., Sekino, Y. The role of activated microglia accumulated in the early postnatal SVZ, ISN Satellite meeting, Glial cells in (patho)physiology (2011.8), (Ljubljana, Slovenia)
  10. Sato, K., Shigemoto-Mogami, Y., Ohno, Y., Sekino, Y. Microglia instruct neurogenesis and oligodendrogenesis in the early postnatal SVZ, ISN-ESN-2011 23rd Biennial Meeting (2011.8-9), (Athens, Greece)

[図書] (計 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 出願年月日：  
 国内外の別：

○取得状況 (計 件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 取得年月日：  
 国内外の別：

[その他]  
 ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

佐藤 薫 (SATO KAORU)

国立医薬品食品衛生研究所薬理部第一室  
 長

研究者番号：10311391

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：