

嗅上皮の特性と鼻腔内投与による中枢神経機能のマニピレーション

柏 柳 誠

Characteristics of Olfactory Epithelium and Manipulations of Neural Functions
in the Brain by the Intranasal Administration

Makoto Kashiwayanagi

*Department of Sensory Physiology, Asahikawa Medical University;
Higashi 2-1, Midorigaoka, Asahikawa, Hokkaido 078-8510, Japan.*

(Received July 30, 2012)

Olfactory cells receive numerous odorants including toxic substances. To avoid complete loss of the olfactory function by toxic odorants, continuous neurogenesis of olfactory cells occurs even at adulthood. Newly generated olfactory neurons extend their axons to the olfactory bulb. Various molecules including polypeptides, proteins, polynucleotides, virus, and cells administrated intranasally have been reported to move from the olfactory epithelium to the brain tissue *via* the olfactory epithelium-olfactory bulb pathway. I discuss the pathway of substances intranasally administrated to the brain from the view point of characteristics of the olfactory epithelium.

Key words—intranasal; neural function; olfactory epithelium; olfactory bulb

1. はじめに

脳血管関門は、脳に存在する脆弱な性質を有する神経細胞を危険な化学物質から防御している。しかし、脳血管関門が存在するが故に、水溶性の高い薬物あるいは分子量が大きい薬物は特殊なキャリアがない限り、脳内に移行することはできない。脳血管関門を介さずに脳に薬物を送る方法は、いくつか考えられている。例えば、脳室内に薬物を直接注入することも有効である。しかし、この投与方法は患者に痛みを生じさせるとともに危険を伴う。また、脂溶性を高めたり、細胞が本来持っているキャリアタンパク質を介しての輸送が可能となるように薬物の分子構造を変えることも有効である。¹⁾ 本総説が紹介するのは、脳血管関門をバイパスするために嗅上皮から嗅球にいたる嗅覚経路を中枢神経作用薬の輸送経路として利用するストラテジーである。

2. 嗅上皮の特性

嗅細胞は、多種多様に存在する匂い物質を受容す

る能力を獲得した神経細胞である。神経細胞なので、嗅細胞は軸索を有している (Fig. 1)。さらに、匂い物質を受容したときに生ずる受容器電位を活動電位に変換する能力も有している。嗅細胞が受容する匂い物質の種類は、10万種類とも40万種類とも推定されている。酸素や窒素などのごく一部の物質を除いて、揮発する性質を有する物質は、嗅細胞で匂いと認識される。揮発する性質を持った物質の中には、細胞にとって有毒な性質を有するものも多く存在する。したがって、嗅細胞は常に有害な匂い物質により傷害を受けるという危険に直面している。ヒトでは嗅覚の喪失が生死に係わることを日常生活で実感することは稀である。しかし、ヒト以外の生物では、嗅覚系の喪失により、餌を探すことができない、あるいは、自分が餌として捕食されてしまうというように生死に係わる危険と直面することになる。そこで、嗅覚機能を完全に喪失しないように獲得した仕組みは、損傷の有無は問わずに新しい嗅細胞に定期的に置き換える方法である。ラットでは、30日で嗅細胞はその寿命を終え、基底細胞から分化した新しい嗅細胞がその機能を受け継いでいる。²⁾ したがって、光学顕微鏡的には空間として認めることはできないが、嗅細胞が存在している嗅上

The author declares no conflict of interest.

旭川医科大学生理学講座神経機能分野 (〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目)

e-mail: yanagi@asahikawa-med.ac.jp

本総説は、日本薬学会第132年会シンポジウムS29で発表したものを中心に記述したものである。

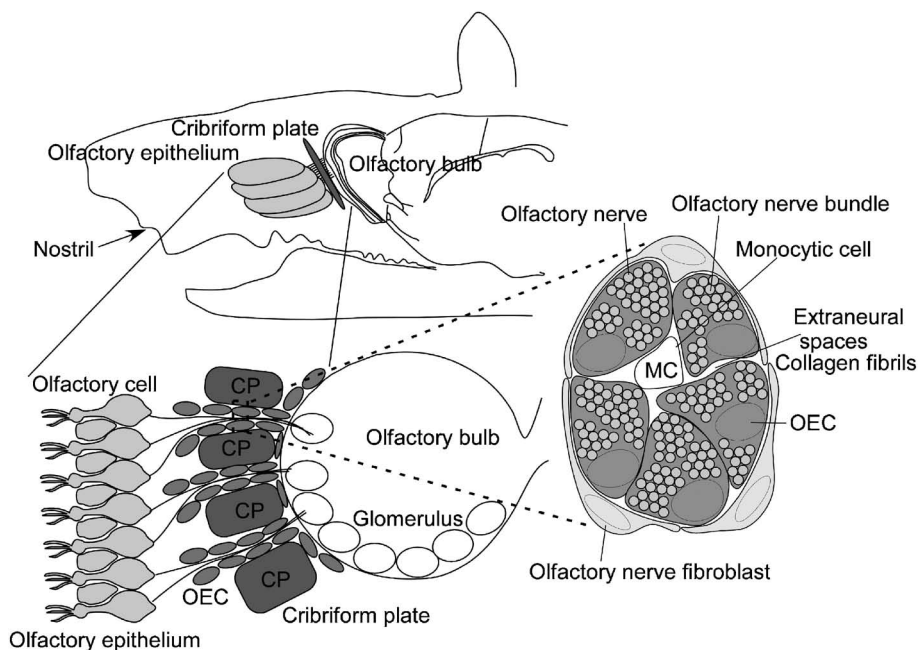


Fig. 1. Structure of the Olfactory Epithelium and Olfactory Nerve Bundles

Axons from the olfactory cells enter nerve bundles, which innervate to the olfactory bulb *via* cribriform plate. Olfactory ensheathing cells (OECs) are enclosed by a basal lamina separating them from a collagen filled extracellular space, and they ensheath the axons. Olfactory nerve fibroblasts surround multiple bundles of OECs and olfactory axons. Monocytic cells and collagen fibrils exist between the basal lamina-bound units in the extraneural spaces within the olfactory nerve fascicle.

皮は、常に脱落する細胞が作り出す隙間が豊富に存在していることが想像される。すなわち、わずか $100\ \mu\text{m}$ ほどの厚みを有する嗅上皮は、常に細胞の脱落と置換が繰り返されている脆弱な構造を有していると言える。その状況は、嗅神経の軸索束でも同様である。嗅上皮に存在する嗅細胞からのびている嗅神経束は、篩板と名付けられた骨を隔てて接している嗅覚一時中枢の嗅球に入力する。篩板は、嗅神経束が透過するための穴をいくつも有している。したがって、嗅上皮と嗅覚一次中枢である嗅球は、空間的に非常に近く位置している。このことも、嗅上皮-嗅球経路が脳血管関門をバイパスする経路として機能することが期待できる長所の1つである。嗅細胞が脱落すればそれに付随する嗅神経も消失する。その跡を、新生した嗅細胞から伸展する軸索が埋めている。したがって、嗅神経束は嗅上皮と同様に、隙間が他の神経束と比べて比較的多く存在することが想像される。

嗅神経の一本一本は有髄神経として髄鞘で覆われているのではなく、嗅神経束として嗅覚系に特異的に存在するグリア細胞 (olfactory ensheathing cell; OEC) で覆われている。神経束を内在するいくつかの OEC は基底膜で覆われている。基底膜で覆わ

れた神経束-OEC の束と束の間には、コラーゲン線維を含んでいる隙間が存在している。³⁾ 基底膜で覆われた神経束は、さらに繊維芽細胞で覆われている。また、基底膜で覆われた神経束を内在している OEC の間には、嗅上皮からのウイルス感染を防御する働きがあると考えられる単核球が存在している。⁴⁾ OEC は、新生した嗅神経が神経軸索の伸展を助ける働きをしている可能性が考えられている。このため、損傷した脊髄の神経軸索の伸展を促す効果が期待され、脊損部位への OEC の移植も試みられている。⁵⁾ 嗅球に投射する神経軸索は、嗅細胞が新生すると嗅上皮から新たに伸展することを繰り返していることから、OEC は神経束を十分に密着して覆っていない可能性も考えられる。このようなことから、鼻腔内に投与された物質は、嗅上皮の間隙を通過して、嗅神経軸索の間隙あるいは神経束と



柏柳 誠

1984 年北海道大学大学院薬学研究科修了 (薬学博士)。2003 年旭川医科大学生理学第二講座教授。2006 年旭川医科大学生理学講座神経機能分野教授。2004-2009 年日本味と匂学会誌編集委員長。1986 年第 2 回井上研究奨励賞。1987 年第 3 回中西奨励賞。1997 年秋山財団賞 (協同研究者)。

OEC の間隙を満たしている脳脊髄液に到達する可能性が考えられる。このような嗅神経系にのみみられる特殊な性質が、脳血管関門を介さない脳神経系の治療を行う薬物伝送経路として考えることを可能としている。

3. 鼻腔内投与により脳内に移行する分子

ヒトを含む動物で嗅上皮-嗅球を介した薬物伝送経路により、様々な物質が脳内に運ばれる可能性が示されている。例えば、ラットの鼻腔内に³Hでラベルしたドーパミンを投与すると、30分後に脳脊髄液、外側嗅索、左右の嗅球、小脳及び大脳皮質のすべてで、静脈内注射による投与よりも高い放射活性がみられる。⁶⁾ このとき、片側の鼻腔に投与しても、嗅球の左右に大きな違いは認められない。さらに、ラットの鼻腔内に投与されたドーパミンは、10分で新線条体と側坐核のドーパミン濃度を上昇させる。⁷⁾ 腹腔内投与で同程度のドーパミン濃度を上昇させるためには、10倍の濃度で投与する必要がある。また、ドーパミンの鼻腔内投与されたラットでは、グルーミングが減少するとともに、運動活動が上昇する。マウスの鼻腔でも³Hでラベルしたドーパミンを投与すると、30分で投与側の嗅球で放射活性が認められ、4時間まで持続するが8時間経つと放射活性がみられなくなる。⁸⁾ 鎮痛薬のメプタジノールを鼻腔内投与すると30分後に脳脊髄液中の濃度が増加する。⁹⁾ また、3種類のグリシン受容体拮抗薬 (GW468816, GV196771, GV150526) とアンジオテンシン拮抗薬 (GR138950) をラットの鼻腔に投与すると素早く脳に移行する。¹⁰⁾ GR138950は1分で嗅脳における濃度が上昇するとともに、静脈内投与よりも高い濃度で存在する。¹⁴CでラベルしたGR138950は、オートラジオグラフで観察すると、篩板には存在せず、嗅神経束に存在する。

鼻粘膜には、三叉神経の自由終末が存在している。リドカインをラット鼻孔に投与すると30分以内には、嗅球に高濃度に存在する。これは、嗅上皮-嗅球経路を経由した結果を示す。一方、間脳、中脳、小脳や脳幹にも、嗅球と間脳の間に存在する脳の領域よりも高濃度でリドカインが存在する。¹¹⁾ また、投与した薬物とは接することがない上顎大臼歯や上顎切歯を支配する三叉神経にも高濃度で存在することから、鼻腔に投与された薬物が脳内に移行する経路には、嗅上皮-嗅球経路だけではなく、三叉

神経を経由する可能性も示されている。

ラットやマウスでは、タンパク質や核酸だけでなくウイルスも脳に移行することが報告されている。例えば、ボラノウイルスは、ラットの鼻腔内に感染させると6日後に嗅球で初めて検出され、その後、脳の全領域でみられるようになる。¹²⁾ 低分子やポリペプチドと比べて嗅球まで移行するまでに時間がかかるのは、嗅神経の軸索内を経由して、脳に移行するためと考えられる。¹³⁾ また、マウス肝炎ウイルスを鼻腔に感染させても肝炎ウイルスの脳への移行が認められる。¹⁴⁾ このとき、感染させた嗅上皮と同側の嗅球を除去すると脳内に移行しない。このため、マウス肝炎ウイルスも、嗅上皮-嗅球経路を経由して脳内に感染し、脳炎や脱髄を引き起こすと考えられている。驚いたことに、蛍光標識したヒトグリオーマやラット間葉性幹細胞をマウスの鼻腔に投与すると、嗅球、海馬や視床に標識された細胞が認められたという結果も報告されている。¹⁵⁾ この論文の著者らは、篩板を通り、脳に到達していると推測している。

4. 鼻腔内投与された分子の作用

鼻腔内から投与した分子は、脳機能に大きな影響を与える。 γ (gamma)-aminobutyric acid (GABA) は先に述べたように、水溶性が非常に高く、脳血管関門を透過し難い薬物である。一方、嗅上皮-嗅球経路で最初に到達する嗅球は、嗅覚一次中枢として機能している。嗅細胞からの匂い情報は僧帽細胞に伝えられる。僧帽細胞は、梨状皮質、前嗅核や嗅結節などの嗅皮質にさらに情報を伝えている。その際、嗅球に存在するGABA作動性神経である傍糸球体細胞や顆粒細胞が、側方抑制の機序により匂い識別能力を向上させている。また、顆粒細胞にもGABA受容体が存在し、脳波のオシレーションの発生に関与している可能性が考えられている。¹⁶⁾ そこで、われわれの研究室の堀内は、マウス鼻腔内にGABAを投与して、嗅覚機能にどのような影響が生ずるかを調べた。その結果、鼻腔内に投与したGABAは、一般的な匂い応答を抑制した(未発表)。同時に、齧歯類や有蹄類などで生殖や社会行動に深く関与しているフェロモンに対する応答も抑制した。また、6-OHPAを投与して作製したパーキンソン病モデルラットの鼻腔にL-DOPAを投与すると、行動が改善する。¹⁷⁾ ステロイドホルモンの

プロゲステロンを鼻腔内投与すると、扁桃体基底外側部と新線条体のドーパミン濃度が増加する。¹⁸⁾ 同様に、テストステロンは新線条体と側坐核のドーパミンとセロトニン濃度を増加させる。鼻腔内に投与された向神経薬であるコカイン、アンフェタミンや L-DOPA は、新線条体のドーパミン濃度を増加させる。¹⁹⁾

嗅上皮から脳内へは、われわれにとって有用な物質が移行するだけではない。例えば、脳炎を引き起こすウイルスは脅威と言える。われわれの研究室の笹島は、農薬として広く使われるロテノンを使用している農民は、パーキンソン病が通常よりも高い確率でみられること²⁰⁾と嗅上皮-嗅球の経路に注目して実験を行った。その結果、ロテノンを鼻腔内に投与すると、嗅球に存在する神経細胞が傷害を受けることを見出した（未発表）。この結果は、噴霧される形で使用される農薬を始めとして、様々な揮発性の有毒物質が脳内に移行して神経障害を引き起こす危険性を警鐘する。

さらに大きな分子も嗅上皮から脳内に移行して、様々な影響をおよぼすことが示されている。中大脳動脈を閉塞して実験的に脳虚血を生じさせたラットに IGF-I を鼻腔内から投与すると、脳虚血により障害を受けたいくつかの運動機能が 25 分から 72 分という比較的短時間で改善するとともに梗塞部位が減少する。²¹⁾ 摂食を調節する中枢として、視床下部が考えられている。視床下部には、血中グルコース濃度が上昇すると興奮する神経が存在する満腹中枢と、満腹中枢の神経が興奮することにより抑制されるとともにグルコース濃度の上昇によっても Na-K ポンプの活性化により過分極する摂食中枢が存在する。満腹中枢を破壊すると動物は肥満を呈し、摂食中枢を破壊するとやせる。逆に、満腹中枢を電気刺激すると動物はやせ、摂食中枢を刺激すると肥満を呈する。満腹中枢にはレプチンに対する受容体を有する神経が存在している。われわれは、レプチンを鼻腔内に投与して摂食と体重に対する効果を調べた。その結果、マウスの摂食は減少した。体重も有意な差はみられなかったが減少した。また、レプチンは満腹中枢の神経細胞に神経興奮の指標となる c-Fos タンパク質の発現を引き起こした。これらの結果は、鼻腔内に投与したレプチンが、満腹中枢に作用して摂食を抑制した可能性を示唆する（菅原

ら、未発表）。同様に、レプチンをラット鼻腔内に 4 週間投与しても、体重増加がコントロールと比べて減少する。²²⁾ このとき、摂食量と飲水量も低下する。また、傍室核と扁桃体中央核では、コルチコトロピン放出因子 mRNA が増え、弓状核ではニューロトロピン Y の mRNA が増える。また、ヒトがん細胞を脳内に移植したラットは、平均 35 日程度しか生きられない。このラットにテロメラーゼ阻害効果を有するヌクレオチド (GRN163) を毎日 12 日間にわたって鼻腔内に投与すると、75.5 日間まで生存するような延命効果を示す。²³⁾

抗 NGF 抗体を産生するように遺伝子改変されたマウス (AD11) では、基底前脳でのコリン作動性神経の減少、嗅内皮質でのタウタンパク質の異常なリン酸化及び海馬でのアミロイド β タンパク質のクラスター形成がみられる。²⁴⁾ 鼻腔よりヒト NGF を投与すると、これらの障害が回復する。AD11 マウスは、行動学的にもアルツハイマー病モデルとして視覚認知記憶や空間記憶の低下が認められる。マウス NGF を鼻腔内投与すると、これらの記憶障害が回復する。²⁵⁾ また、オープンフィールドテストと痛覚過敏テストを行いマウスのストレスを調べると、テストの 1 時間前に抗グルタミン酸抗体を鼻腔内投与するとストレス反応が抑制される。²⁶⁾ 逆に、抗 GABA 抗体を鼻腔内に投与すると、ストレス反応が増強した。

また、鼻腔内投与は、病態の解明を目的とする研究にも有効である。アルツハイマー病の原因の 1 つとして考えられるアミロイド β タンパク質もラットの鼻腔内に投与すると、2 時間あまりで左右の嗅球に移行する。²⁷⁾ ウォーターメイズを用いて記憶能力を調べると、鼻腔から投与されたアミロイド β タンパク質は長期の空間記憶を障害する。アルツハイマー病の 1 つの症状として嗅覚障害が認められている。われわれは、マウスの鼻腔にヒトアミロイド β タンパク質を投与して、嗅覚応答に対する影響を調べた。先に述べたように、ヒトを除く多くの哺乳動物では、フェロモンが第 2 の匂い情報として重要な役割を演じている。フェロモンは、ヒトでは退化した鋤鼻器と呼ばれる特殊な器官で受容されている。鋤鼻器は筒状の形態をしており、フェロモンが環境に存在するときのみにフェロモンを含有する粘液を取り込む鋤鼻ポンプという機能が備わってい

る。すなわち、アミロイド β タンパク質を含む溶液で処理したときには、フェロモンが含まれていないので、鋤鼻器に存在する感覚細胞には直接毒性を発揮しない。そこで、一般的な揮発する性質を有する匂い物質とフェロモンを含むマウスの尿を刺激物質として用いて、アミロイド β タンパク質の嗅覚機能への影響を調べた。アミロイド β タンパク質を鼻腔内に投与すると、投与しないマウスと比べて一般的な匂い情報が送られる嗅球での神経活動の低下がみられた。さらに、鋤鼻器からの神経情報が送られる副嗅球でも神経活動の低下がみられた。この結果は、アミロイド β タンパク質は嗅球及び副嗅球の神経細胞に作用して匂い認知脳の低下を引き起こす可能性を示唆した。

鼻腔内から投与された薬物の効果は、霊長類でも報告されている。マカクザルを 30 から 36 時間断眠させると、短期記憶タスクのパフォーマンスが低下する。それとともに、タスク遂行時に前頭前皮質の背外側部、線条体及び視床のグルコース代謝率が低下し、内側側頭葉の代謝率が亢進する。オレキシン-A を静脈内投与すると、タスクのパフォーマンスの低下が少し改善されるとともにタスク遂行中のグルコース代謝率の変化が緩和される。一方、オレキシンを鼻腔内に投与すると、静脈内投与と比べてタスクのパフォーマンスの低下が大きく改善され、前頭前皮質の背外側部、線条体及び視床のグルコース代謝率は顕著に増加する。²⁸⁾

ヒトでも鼻腔内投与による薬物効果が報告されている。メラニン細胞刺激ホルモン (melanocyte-stimulating hormone; MSH)、バソプレッシンやインスリンをヒトの鼻腔に投与すると 30 分以内に脳脊髄液中でこれらのホルモンの濃度の増加がみられる。²⁹⁾ 6 週間にわたって毎日 MSH を鼻腔内投与すると、体重、体脂肪、及び血漿中のレプチンとインスリンの濃度の低下が認められた。³⁰⁾ 脱力発作を伴うナルコレプシーの患者では、脳脊髄液中のオレキシン濃度は極度に低下するとともに嗅覚障害がみられる。一方、オレキシン神経は嗅上皮から嗅内皮質までの嗅覚経路を支配している。オレキシンの鼻腔内投与は、嗅覚機能を改善する。³¹⁾

鼻腔内に投与されたインスリンは、比較的短い時間で脳機能を変化させる。警戒課題を行っているときの聴性誘発脳波の潜時と大きさは、インスリンの

Table 1. List of Molecules, Virus and Cells Delivered from the Olfactory Epithelium to the Brain

Animals	Molecules (low MW)	MW
Rat	amphetamine ¹⁹⁾	135
	dopamine ^{6,7,36)}	154
	L-DOPA ^{17,19)}	197
	meptazinol ⁹⁾	233
	lidocaine ¹⁰⁾	234
	estradiol ³⁷⁾	272
	morphine ³⁸⁾	285
	testosterone ³⁹⁾	288
	cocaine ¹⁹⁾	303
	aflatoxin B ^{40,41)}	312
	progesterone ¹⁸⁾	314
	pregnenolone ⁴²⁾	316
	GW468816 ¹⁰⁾	380
	GR138950 ¹⁰⁾	405
	GV196771 ¹⁰⁾	412
	GR138950 ⁸⁾	493
Mouse	GABA	103
	dopamine ⁸⁾	154
	rotenone	394
Gilt	androsteno ¹⁴³⁾	274
	Molecules (high MW)	
Rat	orexin-A ⁴⁴⁾	3561
	human β -amyloid ²⁷⁾	4615
	IGF-I ^{21,45)}	7649
	leptin ^{22,46)}	16000
	interferon- β ⁴⁷⁾	22500
Mouse	human β -amyloid	4615
	NGF ⁴⁸⁾	13000
	leptin	16000
	anti-Glu antibody ²⁶⁾	
	anti-GABA antibody ²⁶⁾	
Monkey	orexin-A ²⁸⁾	3561
	interferon- β ⁴⁹⁾	22500
Human	orexin-A ³¹⁾	3561
	vasopressin ²⁹⁾	1056
	insulin ³³⁻³⁵⁾	5808
	melanocortin (MSH) ³⁰⁾	
	Nucleotides	
Rat	siRNA ⁵⁰⁾	
	GRN163 ²³⁾	
Mouse	plasmid DNA ⁵¹⁾	
	Virus	
Rat	Borna virus ¹²⁾	
Mouse	mouse hepatic virus ¹⁴⁾	
	Cells	
Rat	human glioma ¹⁵⁾	
	rat mesenchymal stem cells ¹⁵⁾	

投与 60 分後には変化する。³²⁾ 健常人に 8 週間インスリンを鼻腔内投与すると、血中のグルコース濃度

と血漿中のインスリン濃度は変化しないが、覚えた単語を1週間後に思い出す陳述記憶が向上するとともに、怒りの感情が低下し、自分に対する自信が高まるなどムードの向上がみられる。³³⁾ さらに、1日2回インスリンを鼻腔内投与して、4ヵ月後に調べると、健忘性軽度認知障害が改善する。³⁴⁾ また、1日4回鼻腔内投与すると、男性では、6週目から体重の減少がみられる。インスリンの投与を停止すると、4.5ヵ月経つと体重の回復が認められる。³⁵⁾ 同様に、8週間インスリンの投与を受けた男性では、体脂肪、ウエストサイズ及びレプチンの減少がみられる。一方、女性は、細胞外液が増えるためか、インスリン投与1週間後から体重の増加がみられた。インスリンの鼻腔内投与は、脳機能にも影響を与える。

5. おわりに

Table 1 では、鼻腔内投与により脳に移行する、あるいは、移行したために神経機能に影響を与えた可能性が報告されている分子、ウイルス及び細胞を示している。このように、ラットやマウスでは、多くの薬物や毒物が鼻腔内投与により、脳血管関門を経由せずに中枢へ移行し、神経細胞に作用をおよぼす可能性が示されている。ヒトの場合は、脳の容量と比べて嗅球の容量は圧倒的に小さい。このため、十分な薬物が脳に運ばれるか否かについては疑問も残る。しかしながら、鼻腔内投与した分子が、脳機能に影響を与えている例も報告されていることから、非侵襲的な投与経路として検討する価値が十分にあると思われる。

REFERENCES

- 1) Pardridge W. M., *J. Neurochem.*, **70**, 1781–1792 (1998).
- 2) Graziadei P. P., Graziadei G. A., *J. Neurocytol.*, **8**, 1–18 (1979).
- 3) Field P., Li Y., Raisman G., *J. Neurocytol.*, **32**, 317–324 (2003).
- 4) Smithson L. J., Kawaja M. D., *J. Neurosci. Res.*, **88**, 858–865 (2010).
- 5) Franssen E. H., De Bree F. M., Verhaagen J., *Brain Res. Rev.*, **56**, 236–258 (2007).
- 6) Dahlin M., Jansson B., Bjork E., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **14**, 75–80 (2001).
- 7) Souza Silva M. A., Topic B., Huston J. P., Mattern C., *Synapse*, **62**, 176–184 (2008).
- 8) Dahlin M., Bergman U., Jansson B., Bjork E., Brittebo E., *Pharm. Res.*, **17**, 737–742 (2000).
- 9) Shi Z., Zhang Q., Jiang X., *Life Sci.*, **77**, 2574–2583 (2005).
- 10) Charlton S. T., Whetstone J., Fayinka S. T., Read K. D., Illum L., Davis S. S., *Pharm. Res.*, **25**, 1531–1543 (2008).
- 11) Johnson N. J., Hanson L. R., Frey W. H., *Mol. Pharm.*, **7**, 884–893 (2010).
- 12) Shankar V., Kao M., Hamir A. N., Sheng H., Koprowski H., Dietzschold B., *J. Virol.*, **66**, 992–998 (1992).
- 13) Carbone K. M., Duchala C. S., Griffin J. W., Kincaid A. L., Narayan O., *J. Virol.*, **61**, 3431–3440 (1987).
- 14) Perlman S., Evans G., Afifi A., *J. Exp. Med.*, **172**, 1127–1132 (1990).
- 15) Danielyan L., Schafer R., Ameln-Mayerhofer A., Buadze M., Geisler J., Klopfer T., Burkhardt U., Proksch B., Verleysdonk S., Ayturan M., Buniatian G. H., Gleiter C. H., Frey W. H., *Eur. J. Cell Biol.*, **88**, 315–324 (2009).
- 16) Nusser Z., Kay L. M., Laurent G., Homanics G. E., Mody I., *J. Neurophysiol.*, **86**, 2823–2833 (2001).
- 17) Chao O. Y., Mattern C., Silva A. M., Wessler J., Ruocco L. A., Nikolaus S., Huston J. P., Pum M. E., *Brain Res. Bull.*, **87**, 340–345 (2012).
- 18) Souza Silva M. A., Topic B., Huston J. P., Mattern C., *Neuroscience*, **157**, 196–203 (2008).
- 19) Souza Silva M. A., Mattern C., Hacker R., Nogueira P. J., Huston J. P., Schwarting R. K., *J. Neurochem.*, **68**, 233–239 (1997).
- 20) Carstens E., Kuenzler N., Handwerker H. O., *J. Neurophysiol.*, **80**, 465–492 (1998).
- 21) Liu X. F., Fawcett J. R., Thorne R. G., DeFor T. A., Frey W. H., *J. Neurol. Sci.*, **187**, 91–97 (2001).
- 22) Schulz C., Paulus K., Lehnert H., *Endocrinology*, **145**, 2696–2701 (2004).
- 23) Hashizume R., Ozawa T., Gryaznov S. M., Bollen A. W., Lamborn K. R., Frey W. H., Deen D. F., *Neuro Oncol.*, **10**, 112–120 (2008).
- 24) Capsoni S., Giannotta S., Cattaneo A., *Proc.*

- Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 12432–12437 (2002).
- 25) De Rosa R., Garcia A. A., Braschi C., Capsoni S., Maffei L., Berardi N., Cattaneo A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 3811–3816 (2005).
 - 26) Yevseyev V. A., Zaharova I. A., Vetrile L. A., *Bull. Exp. Biol. Med.*, **148**, 12–16 (2009).
 - 27) Sipos E., Kurunczi A., Feher A., Penke Z., Fulop L., Kasza A., Horvath J., Horvat S., Veszeka S., Balogh G., Kurti L., Eros I., Szabo-Revesz P., Parducz A., Penke B., Deli M. A., *Cell. Mol. Neurobiol.*, **30**, 405–413 (2010).
 - 28) Deadwyler S. A., Porrino L., Siegel J. M., Hampson R. E., *J. Neurosci.*, **27**, 14239–14247 (2007).
 - 29) Born J., Lange T., Kern W., McGregor G. P., Bickel U., Fehm H. L., *Nat. Neurosci.*, **5**, 514–516 (2002).
 - 30) Fehm H. L., Smolnik R., Kern W., McGregor G. P., Bickel U., Born J., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **86**, 1144–1148 (2001).
 - 31) Baier P. C., Weinhold S. L., Huth V., Gottwald B., Ferstl R., Hinze-Selch D., *Brain*, **131**, 2734–2741 (2008).
 - 32) Kern W., Born J., Schreiber H., Fehm H. L., *Diabetes*, **48**, 557–563 (1999).
 - 33) Benedict C., Hallschmid M., Hatke A., Schultes B., Fehm H. L., Born J., Kern W., *Psychoneuroendocrinology*, **29**, 1326–1334 (2004).
 - 34) Craft S., Baker L. D., Montine T. J., Mino-shima S., Watson G. S., Claxton A., Arbuckle M., Callaghan M., Tsai E., Plymate S. R., Green P. S., Leverenz J., Cross D., Gerton B., *Arch. Neurol.*, **69**, 29–38 (2012).
 - 35) Hallschmid M., Benedict C., Schultes B., Fehm H. L., Born J., Kern W., *Diabetes*, **53**, 3024–3029 (2004).
 - 36) Pum M. E., Schable S., Harooni H. E., Topic B., Souza Silva M. A., Li J. S., Huston J. P., Mattern C., *Neuroscience*, **162**, 174–183 (2009).
 - 37) van den Berg M. P., Verhoef J. C., Romeijn S. G., Merkus F. W., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **58**, 131–135 (2004).
 - 38) Westin U., Piras E., Jansson B., Bergstrom U., Dahlin M., Brittebo E., Bjork E., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **24**, 565–573 (2005).
 - 39) Souza Silva M. A., Mattern C., Topic B., Buddenberg T. E., Huston J. P., *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **19**, 53–63 (2009).
 - 40) Souza Silva M. A., Topic B., Huston J. P., Mattern C., *Neuroscience*, **157**, 196–203 (2008).
 - 41) Fei H., Okano H. J., Li C., Lee G. H., Zhao C., Darnell R., Friedman J. M., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 7001–7005 (1997).
 - 42) Ducharme N., Banks W. A., Morley J. E., Robinson S. M., Niehoff M. L., Mattern C., Farr S. A., *Eur. J. Pharmacol.*, **641**, 128–134 (2010).
 - 43) Krzymowski T., Grzegorzewski W., Stefan-czyk-Krzymowska S., Skipor J., Wasowska B., *Theriogenology*, **52**, 1225–1240 (1999).
 - 44) Dhuria S. V., Hanson L. R., Frey W. H., *J. Pharm. Sci.*, **98**, 2501–2515 (2009).
 - 45) Thorne R. G., Pronk G. J., Padmanabhan V., Frey W. H., *Neuroscience*, **127**, 481–496 (2004).
 - 46) Fliedner S., Schulz C., Lehnert H., *Endocri-nology*, **147**, 2088–2094 (2006).
 - 47) Ross T. M., Martinez P. M., Renner J. C., Thorne R. G., Hanson L. R., Frey W. H., *J. Neuroimmunol.*, **151**, 66–77 (2004).
 - 48) Capsoni S., Giannotta S., Cattaneo A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 12432–12437 (2002).
 - 49) Thorne R. G., Hanson L. R., Ross T. M., Tung D., Frey W. H., *Neuroscience*, **152**, 785–797 (2008).
 - 50) Renner D. B., Frey W. H., Hanson L. R., *Neurosci. Lett.*, **513**, 193–197 (2012).
 - 51) Han I. K., Kim M. Y., Byun H. M., Hwang T. S., Kim J. M., Hwang K. W., Park T. G., Jung W. W., Chun T., Jeong G. J., Oh Y. K., *J. Mol. Med. (Berl)*, **85**, 75–83 (2007).