

P208 森田智子¹、和田裕雄^{1,2}、饗場篤¹、勝木元也^{1,2} (1 東大・医科研・ヒト疾患セ、2 CREST・JST)
ドーパミン受容体 D1、D2 二重ノックアウトマウスの解析

D1, D2 受容体はアデニル酸シクラーゼを正に制御する D1 受容体ファミリー、負に制御する D2 受容体ファミリーでそれぞれ最も発現量の多い主要な受容体であり、その発現部位は線条体を初めとして大きく重複している。発現は重複しながらも細胞内情報伝達系の異なる 2 つの受容体が主要なドーパミン神経系を構成し、相互作用しながら機能していると考えられている。我々はこの D1, D2 を同時に欠損した D1、D2 二重ノックアウトマウスを作成、解析し、このマウスがチロシン水酸化酵素をドーパミン神経系で発現しないドーパミン欠損マウスと同様の表現型を示し、生後 2 週目から体重が減少し、3 週目に死亡することを明らかにした。

P209 山田篤¹、饗場篤¹、小西知江子¹、江本牧子^{1,2}、千田圭子^{1,2}、勝木元也^{1,2} (1 東大・医科研・ヒト疾患セ、2 CREST・JST)

海馬における NMDA 受容体-Ras 情報伝達系の生化学的解析

海馬初代培養細胞を用い、NMDA 刺激によって引き起こされるシグナル伝達機構を解析した。その結果、NMDA 刺激により、NMDA 受容体の NR2B サブユニットの脱リン酸化、ERK および p38MAPK の活性化が起こることを明らかにした。NR2B サブユニットの脱リン酸化は MEK および p38MAPK の阻害剤によって阻害されないことからこれらの MAPK の活性化を必要としないことも明らかとなった。さらに、NR2B サブユニットの脱リン酸化、ERK および p38MAPK の活性化は NR2B サブユニットの特異的な阻害剤である ifenprodil によって阻害されることから、NMDA 刺激によるこれらにシグナル伝達には NR2B サブユニットが必須であることが明らかとなった。

P210 中村健司¹、山田篤¹、中尾和貴¹、饗場篤¹、勝木元也^{1,2} (1 東大・医科研・ヒト疾患セ、2 CREST・JST)

部位特異的 ras ノックアウトマウスおよび誘導可能な活性化型 H-ras トランスジェニックマウスを用いた Ras の中枢神経系における機能の解析

我々は H-ras ノックアウトマウスの解析により、H-Ras が NMDA 受容体のチロシンリン酸化の制御を介して海馬 CA1 での NMDA シナプス伝達、さらに LTP の調節を行っていることを明らかにしてきた。この制御の分子機構をさらに検討するため、ヒト H-ras 染色体 DNA を loxP 配列で挟んだトランスジェン (Tg) および 12 番目の Gly を Val に置換した活性化型 H-Ras タンパク質をコードする遺伝子に loxP 配列で挟んだスペーサーを挿入した活性化型 H-rasTg を作成した。これらの Tg と aCaMKII プロモーター下に cre 遺伝子を発現する Tg を交配し、海馬特異的に Ras を欠損するマウスおよび活性化型 Ras を発現するマウスを作成した。これらのマウスの解析結果について報告する。

P211 鄭善容^{1,2}、尾方克久^{1,2}、高橋祐二^{1,2}、平井百樹³、井佐原京子¹、内山安男¹、後藤順^{1,2}、金澤一郎^{1,2}
(1 CREST・JST、2 東大院・医・神経内科、3 東大院・新領域創成科学、4 阪大院・医・機能形態学)

ナトリウムチャネルの単離および発現分布の検討

我々はヒト及びマウスの神経系において電位依存性ナトリウムチャネルの発現特異性を検討する目的で、すべてのナトリウムチャネル遺伝子のクローニングを行なった。この研究の過程において、ヒトの新規ナトリウムチャネル遺伝子である SCN1A、SCN3A、SCN8A、SCN12A の完全長 cDNA をクローニングした。またマウスの新規のナトリウムチャネル遺伝子 NaT/Scn11a を単離し、全塩基配列と染色体座を決定した。詳細な発現様相を調べるためにレーザーダイセクターを用いて数種類の単一神経細胞を切り出し、その単一細胞から mRNA を抽出・精製し RT-PCR を行った。その結果、それぞれのサブユニットは単一神経細胞において特異的な発現パターンを示した。