

・裏出 良博 (大阪バイオサイエンス研究所)

脳膜による中枢神経機能の調節機構の解析

リポカリン型プロスタグランジン (PG) D 合成酵素 (L-PGDS) は、脳膜に局在し内因性睡眠物質 (PGD₂) の生合成を行うと同時に、脳脊髄液に分泌され脂溶性生理活性物質の結合と輸送を行う多機能蛋白質である。我々は、脳膜神経関連の鍵を握る蛋白質として本酵素に着目している。本年度、マウスL-PGDS セレノメチオニン置換体のX線結晶解析を進め、ループ構造の一部を除く2.5 Å分解能の構造を決定し、阻害剤との複合体の結晶化にも成功した。本酵素以外に、PGD₂ 受容体、PGD₂ 誘発睡眠を仲介するアデノシンを分解するアデノシンデアミナーゼ、PG 類の材料であるアラキドン酸の遊離を触媒するホスホリパーゼβ4が脳膜に局在し、脳膜が様々な神経作動性物質の代謝に関与することを示した。さらに、L-PGDS のKO マウスやヒト型酵素大量発現マウスが睡眠を含む様々な機能異常を示すことや、脳脊髄液 L-PGDS 濃度が正常圧水頭症の術前診断に有効であることを見出した。

・田中 啓治、松元 健二、鈴木 航 (理研、脳科学総合研究センター)

前頭連合野における刺激-運動-報酬間の動的連合過程

柔軟で適応的な霊長類の行動の神経的基礎を知る目的で、視覚弁別 GO/NO-GO 課題遂行中のサルの前頭前野眼窩部と外側部から単一細胞活動を記録した。サルが注視点を注視している間に2つの視覚刺激のどちらかを0.6秒間提示した。サルは0.5-1.5秒の第一の遅延の後に視覚刺激に応じてGOかNO-GO反応のどちらかを行う。第二の遅延の後に正しいGO反応あるいは正しいNO-GO反応のどちらか一方の後に報酬(ジュース)を与えた。刺激-反応の対応の反転あるいは報酬の非対称性の反転をはさんで、刺激-運動-報酬の8個の組み合わせで細胞活動を記録し、細胞活動に対する各要因の影響を解析した。眼窩部では課題の全期間を通じて報酬に対応する活動が支配的であったが、刺激提示期には視覚刺激と予期される報酬の組み合わせを表わす細胞が多いのに対し、第一の遅延期以降では報酬だけを表わす細胞が多くなった。外側部では課題の位相に応じて表現する情報の内容を変化させる細胞が多かった。中でも、運動遂行直前の第一遅延期に純粋に運動を表わす細胞が多くなった。前頭前野の眼窩部では主に予期される報酬が表出され、外側部では運動の遂行に向けて情報が動的に処理されることが示された。