

P25 桑幡裕子^{1,2}、江口直美²、望月貴年²、乾 隆^{1,2}、有竹浩介²、成宮 周³、早石 修²、裏出良博^{1,2} (1 CREST・JST、2大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物、3京大院・医・神経細胞薬理)

リポカリン型プロスタグランジン D 合成酵素および DP 受容体遺伝子欠損マウスの睡眠調節異常

野生型 (WT) マウスおよびリポカリン型プロスタグランジン D 合成酵素 (L-PGDS) 遺伝子欠損 (KO) マウスに明期後半 6 時間の断眠を負荷すると、脳内 PGD2 量は WT マウスでは 44 % 増加したが L-PGDS KO マウスでは変化しなかった。そして、断眠後 12 時間のノンレム睡眠量が WT マウスでは 23 % 増加したが KO マウスでは増加しなかった。断眠負荷後のノンレム睡眠量の増加は、PGD2 受容体 (DPR) KO マウスにおいても観察されなかった。一方、断眠負荷後のレム睡眠量は L-PGDS および DPR-KO マウス共に WT マウスと同様、約 1.5 倍に増加した。以上の結果から、内因性 PGD2 はノンレム睡眠の恒常性維持に関与すると考えられる。

P26 江口直美^{1,2}、桑幡裕子^{1,2}、曲衛敏¹、黄志力¹、早石 修¹、成宮 周³、裏出良博^{1,2} (1 大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物、2 CREST・JST、3 京大院・医・神経細胞薬理)

前脳基底部くも膜柱状細胞に局在する DP 受容体を介したアデノシン遊離とノンレム睡眠誘発

プロスタグランジン (PG) D2 誘発睡眠に対する、前脳基底部くも膜柱状細胞に局在する DP 受容体の貢献度について検討した。PGD2 を側脳室に連続注入すると、野生型マウスのノンレム睡眠量が選択的に増加したが、DP 受容体欠損マウスのノンレム睡眠量は全く変化しなかった。また、PGD2 を前脳基底部くも膜下腔に連続投与すると、投与部位の細胞外アデノシン濃度が、野生型マウスでは有意に増加したが DP 受容体欠損マウスではほとんど変化しなかった。従って、PGD2 は、前脳基底部くも膜柱状細胞に局在する DP 受容体に結合してアデノシンを遊離させ、ノンレム睡眠を誘発すると考えられる。

P27 澤村直哉^{1,2}、キョウ建生¹、William S. Garver³、Randall A. Heidenreich³、二宮治明⁴、大野耕策⁴、柳澤勝彦^{1,5}、道川 誠¹ (1 国立長寿医療研究センター痴呆疾患研究部、2 JST、3 The Univ. of Arizona, Steele Memorial Children's Research Center、4 鳥取大学医学部生命科学科神経生物学、5 CREST・JST)

ニーマンピック病 C 型モデルマウスにおける MAPK の活性化に伴うタウ蛋白の部位特異的なリン酸化

Niemann Pick disease, type C (NPC) は、コレステロールの細胞内輸送機構に障害があり、コレステロールを含む脂質が沈着する疾患である。NPC 患者脳では神経原線維変化の出現が見られるが、そのメカニズムは不明である。本研究では、NPC のモデルマウスを用いて、コレステロール代謝の変化とタウ蛋白のリン酸化の分子メカニズムについて検討した。このマウス脳では細胞内コレステロール量が野生型に比較して有意に増加していた。ウェスタンブロットによる解析の結果、NPC マウス脳ではタウ蛋白の Ser396 / Ser404 が特異的にリン酸化しており、同時に活性化型 MAPK の増加が認められた。以上の結果より生体内でもコレステロール代謝の変化によりタウ蛋白のリン酸化が促進される可能性が示唆された。

P28 齊 悦、森島真帆、佐藤 徹、井原康夫 (東大・院・医・神経病理)

変異型 PS2 (N141I) 細胞株におけるガンマセクレターゼの特異性について

私達はヒト APP751 を過剰に発現する CHO 細胞 (7WD10) に野生型プレセニリン 2 (PS2) 及び突然変異型 PS2 (N141I) 遺伝子を安定的に導入した細胞株を作成し、細胞内の A β の量を測定した。野生型 PS2 細胞株に比較して、変異型 PS2 細胞株では細胞内 A β 42 レベルが顕著に上昇し、予想外にも細胞内 A β 40 レベルが減少していた。また、cell free 系にして A β の産生を検討したところは、変異型 PS2 では A β 42 のみが産生され、A β 40 の産生はごくわずかであった。しかも、もう一つの変異型 PS2 (M239V) 細胞株でも、同様な変化が見られた。同様に検討を、野生型 PS1 と変異型 PS1 遺伝子を安定的に導入した 7WD10 細胞を用いて行った。その結果、野生型 PS1 の cell free 系では、野生型 PS2 と同様に A β 40 の方は A β 42 より多く産生され、変異型 PS1 のそれでは A β 40 も A β 42 もほぼ同程度産生され、A β 42 の産生が野生型に比べ若干多く産生された。以上の結果から、変異型 PS2 株のガンマセクレターゼは、変異型 PS1 株内のそれに比べ A β 42 の産生の特異性ははるかに高いと考えられる。