

P45 ・前田信明<sup>1</sup>、河内浩行<sup>1,2</sup>、藤川顕寛<sup>1,2</sup>、野田昌晴<sup>1,2</sup> (1 基生研・感覚情報処理、2 CREST・JST)

受容体型チロシンホスファターゼPTP $\zeta$ の基質分子、GIT1の同定

PTP $\zeta$ は脳に多量に発現している受容体型チロシンホスファターゼであり、コンドロイチン硫酸プロテオグリカンとして生合成される。我々は酵母 substrate-trapping system を開発し、PTP $\zeta$ の基質分子としてGIT1を同定した。GIT1はPakの調節を介して、アクチン細胞骨格の制御に重要な役割を果たしていると考えられており、PTP $\zeta$ を介した神経突起伸長や神経細胞移動への寄与が示唆される。

P46 ・藤川顕寛<sup>1,3</sup>、渡辺英治<sup>2</sup>、阪口 岳<sup>4</sup>、勝浦五郎<sup>4</sup>、服部聡子<sup>4</sup>、宋文杰<sup>5</sup>、野田昌晴<sup>1,2,3</sup> (1 基生研・感覚情報処理、2 基生研・形質転換生物研究施設、3 CREST・JST、4 塩野義製薬(株)創薬研・神経薬理、5 阪大院・工)

PTP $\zeta$ 遺伝子欠損マウスにおける中枢ドーパミン神経系の機能障害

受容体型プロテインチロシンホスファターゼPTP $\zeta$ の神経生理学的機能を解析した。PTP $\zeta$ 遺伝子欠損マウスは、中枢ドーパミン神経機能が障害されており、覚醒剤に低感受性であった。覚醒剤投与後、側坐核の細胞外ドーパミン応答は著しく減弱しており、中脳—辺縁系におけるドーパミン神経伝達の障害が示された。野生型マウスの細胞外ドーパミンは、PTP阻害剤の局所投与によって低下するが、PTP $\zeta$ 欠損マウスにおいては、その作用がほとんど認められないことから、PTP $\zeta$ はドーパミン神経伝達の制御に関与すると考えられる。

P47 ・門松健治<sup>1</sup>、村松寿子<sup>1</sup>、前田信明<sup>2</sup>、野田昌晴<sup>2</sup>、村松 喬<sup>1</sup> (1 名大院・医・生化、2 基生研・感覚情報処理)

受容体型チロシンホスファターゼ (PTP $\zeta$ ) と LDL 受容体ファミリーメンバー (LRP1) によるヘパリン結合性成長因子ミッドカインのシグナル伝達

ミッドカイン (MK) による細胞遊走には PTP $\zeta$ が必要であり、この際 PI3 キナーゼと MAP キナーゼの活性化を伴う。一方、MK に結合し、さらに化学的にクロスリンクされる膜タンパクとして LRP1 を同定した。細胞による MK のエンドサイトーシス、MK による神経細胞生存は LRP1 依存性を示した。細胞内シグナル伝達とエンドサイトーシスの接点という視点から PTP $\zeta$  と LRP1 の機能的協調が重要であると考えられる。

P48 ・檜山武史<sup>1,3</sup>、渡辺英治<sup>2</sup>、吉田 繁<sup>4,5</sup>、野田昌晴<sup>1,2,3</sup> (1 基生研・感覚情報処理、2 基生研・形質転換生物研究施設、3 総研大・生命科学、4 長崎大医・神経感覚、5 生理研・細胞内代謝)

Na<sub>x</sub> チャンネルは脳弓下器官における塩分濃度のセンサーである

我々は生理的役割もチャンネル機能も不明であった Na<sub>x</sub> の遺伝子欠損マウスを作成した。中枢神経系では、Na<sub>x</sub> は体内塩濃度の検出部位である脳室周囲器官に発現し、Na<sub>x</sub> 遺伝子欠損マウスは塩分を過剰摂取した。脳室周囲器官の Na<sub>x</sub> 発現神経細胞では、細胞外ナトリウムイオンの上昇に応答し、細胞内ナトリウムイオン濃度が上昇した。このことから Na<sub>x</sub> が哺乳類の中枢において、塩分濃度のセンサーとして機能していると考えられる。