

課題G「脳科学研究を支える体系的・集約的な情報基盤の構築」

情動の制御機構を解明するための神経情報基盤の構築

1) 研究課題名

「情動制御機能に関わるシグナル伝達経路の時空間的解析」

2) 所属機関名 / 氏名

名古屋大学大学院医学系研究科 医療薬学・医学部附属病院薬剤部 永井 拓

3) 目的

これまでに快・不快に関わる細胞内シグナル分子が報告されているが、これらシグナル分子の脳内における経時的および部位的なリン酸化の動態についてはよくわかっていない。本研究課題では情動制御に関与すると考えられる既知のリン酸化蛋白質の脳内発現変化を時空間的に解析することにより、個々の細胞内シグナル伝達経路の特性を明らかにする。また、*in vivo* リン酸化プロテオミクスに用いるサンプルの最適条件を確立し、プロテオミクスグループと共同して情動に関与するリン酸化シグナル経路を同定する。さらに、リン酸化プロテオミクスによって得られた機能分子のリン酸化およびリン酸化経路がどのような情動反応に関与しているのかを神経化学的および行動薬理的に解析し、コンピューテーション・プロテオミクスグループとともに機能的なデータベースの構築を目指す。

4) 概要

学習記憶や認知などの高次脳機能および快・不快や不安などの情動についてそれぞれ特有の神経核、神経回路が同定されている。例えば、薬物による脳機能変化として薬物依存が知られており、ヒトから線虫まで幅広く認められる。依存性薬物は脳内の報酬回路を活性化して報酬効果を示すことが知られており、中脳腹側被蓋野から側坐核に投射する中脳辺縁系ドパミン作動性神経系は報酬回路を構成する重要な神経系の一つである。また、恐怖記憶に重要な役割を果たしている神経核として扁桃体や海馬がある。これら情動に関与する細胞内シグナル伝達経路の一部が明らかになりつつある。しかし、現状ではこれら脳機能と関連する細胞内シグナルが脳内でどのような動態変化を示すのかは不明であり、ましてや網羅的解析は全く手つかずの状態である。

本研究では、恐怖や快感を伴う行動を示すマウスやラットを作製し、これらモデル動物の各脳部位において、情動制御に関与すると考えられる既知のリン酸化酵素などの機能分子の活性の経時的な変化や発現細胞を調べる。また、プロテオミクスグループ（貝淵）と共同してリン酸化プロテオミクス解析を行い、同定された分子のリン酸化について脳内の時空間的変動を調べる。さらに、同定された分子を阻害あるいは活性化した遺伝子改変マウスを用いてドパミンなどのモノアミン系シグナルの解析と行動解析を行い、情動行動における重要性を評価する。得られた結果をプロテオミクスグループにフィードバックし、コンピューテーショングループにより作成されたデータベースに高次脳機能の情報を付加する。

5) 実施体制

