

平成 27 年度 委託研究開発成果報告書【公開版】

1. 研究開発課題名と研究開発代表者名

事業名		脳科学研究戦略推進プログラム
研究開発課題名		情動の制御機構を解明するための神経情報基盤の構築（情動系神経基盤に関するインフォマティクス研究）
機関名		学校法人沖縄科学技術大学院大学学園
研究開発	所属 役職	神経計算ユニット・客員研究員
担当者	氏名	吉本 潤一郎

2. 研究開発成果の内容

①大脳皮質基底核回路の多階層連成モデルの構築とシミュレーションの実施

貝淵グループ（国立大学法人名古屋大学）および永井グループ（国立大学法人名古屋大学）との共同で、大脳基底核系多階層モデルの精緻化およびモデル予測に関する妥当性の検証を実施した。線条体側坐核については、既存の D1R 型中型有棘神経細胞モデルを補完するため、蛍光顕微鏡画像から三次元再構築を行うことにより D2R 型細胞の活動特性を形態、各種チャネル密度に基づき再現する電気生理モデルを新たに実装し、要素モデル構築を完成した。

また、永井グループ（国立大学法人名古屋大学）により新たに判明した D2R アンタゴニストによる D2R 型細胞の PKA-Rasgrp2 経路の活性化が、生理学的な濃度の細胞外アデノシンを駆動力とし、ドーパミンによる脱抑制が PKA の活性化を引き起こすというモデル予測とよく一致することが分かった。本結果は、大脳基底核における直接路、間接路の興奮性制御が、どちらも PKA/Rasgrp2 の活性化を介したイオンチャネルリン酸化によるコンダクタンス修飾により統一的に説明できることを示唆する。そこで、本知見を大脳基底核系多階層モデルに組み込むことで、定常的な細胞外ドーパミン、アデノシンがどのように行動に影響を与えるかを調べた。シミュレーションの結果、本モデルが動物による一般的な脳内自己刺激実験を再現すること、また、細胞外シグナルの調整による興奮性の変化が、パーキンソン病などドーパミン関連疾患に対する一部の薬物療法を定量的に説明しうることを示した。

以上により、当初計画どおり、モノアミンによる大脳基底核回路を介した情動制御機構を計算論的視点から明らかにするための情報基盤構築を完了した。

②情動系データベースの洗練化と正式運用

石井グループ（国立大学法人京都大学）および臼井グループ（国立研究開発法人理化学研究所）との共同で、ショウジョウバエモノアミン関連神経回路データベースサーバを構築し、伊藤グループ（国立大学法人東京大学）から提供された新たなデータをこのデータベースに新規登録した。また、高精細三次元画像を閲覧するためのサーバ・クライアント型ビューアソフトを実装し、多施設での動作確認を行った。さらに、登録データのメタ情報を提供したり、ビューアソフトやそのユーザーマニュアルをダウンロードしたりするためのポータルサイトの構築を行うことで、ショウジョウバエモノアミン関連神経回路データベースの全システムの実装を完了した。

リン酸化プロテオミクスデータベースについては、ユーザからのフィードバックに基づく軽微な不具合やデザインの修正により改善を行った。また、ユーザの利便性を高めるために、外部のパスウェイデータベースとの連携により、検索された基質タンパク質群が有意に多く出現するパスウェイを表示させるパスウェイ解析機能を追加実装した。日英両言語のユーザドキュメントを整備して本データベースを2016年3月に一般公開した。

課題終了後に上記のデータベースを継続運用できるように、運営委員会を組織し、国際ニューロインフォマティクス統合機構（INCF）日本ノードと連携に関する協議を重ねた。平成28年度より INCF 日本ノードの新規プラットフォームに本データベースが承認され、国立研究開発法人理化学研究所神経情報基盤センターから、共同研究としてシステムを維持運用するための経済的支援を受けることの内諾を得た。

以上により、当初計画していた情動系データベースシステムの研究開発を完了させた。

③電気生理学的手法によるリン酸化基質の機能解析

線条体側坐核の活性調整への関与が予想されるポタシウムチャネル **KCNQ** に対して電気生理学的手法を用いた解析を行った。ドーパミンによる **KCNQ** チャネル修飾の細胞内分子機構を、線条体スライス標本に対するドーパミン灌流液中投与中の阻害剤投与によって調べた。その結果、ドーパミンとともに **PKA** 阻害剤を投与したところ **KCNQ** 電流の減少が阻害された。また、**PKA** 活性剤の単体での投与でも **KCNQ** 電流の減少が確認された。これによって **PKA** がドーパミンによる **KCNQ** チャネル修飾に関わっていることが分かった。また同様に **MEK**、**CaMKII** も **KCNQ** チャネル修飾に関わっていることが分かった。