

脊椎動物の脳は、基本的な生命活動をつかさどる部分には魚類から哺乳類まで共通する面が多い。一方で、哺乳類における大脳新皮質など、進化の過程で新たな領域が加わり、さらにその中に特徴的な働きを持つ領域が分化し、各生物種は豊かな脳機能を備えるようになってきた。私たちは、マウスを研究対象として、その過程に関わっていたであろう遺伝子の機能や発現調節について調べている。

脳形成や領域分化に関わる遺伝子を探す

私たちは、大脳新皮質の形成や領域分化を系統発生的な視点で調べるため、まずマウス大脳皮質中で発現しているホメオボックス遺伝子の網羅的解析を行った。その試みの中で、これまでに全く解析されていない新規の遺伝子 *Zfhx2* を見つけた。

Zfhx2 の興味深い特徴の一つは、アンチセンス RNA (有意な ORF を持たない非コード RNA) が、脳において mRNA と空間・時間的に相補的なパターンで発現していることである (図 1)。私たちは、*Zfhx2* 遺伝子の mRNA コード部分は変更せず、アンチセンス RNA の発現のみをなくした遺伝子改変マウスを作成し、この変異マウスでは *Zfhx2* mRNA の発現増加や異所的発現が起こっていること、すなわち、*Zfhx2* アンチセンス RNA が mRNA の発現を抑制的に調節していることを示した (文献 2)。

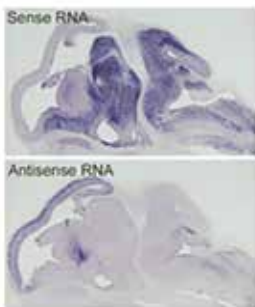


図 1. *Zfhx2* mRNA とそのアンチセンス RNA の相補的な発現の例
13日目胎仔脳での *in situ* ハイブリダイゼーション、*Zfhx2* mRNA (上段) の発現が少ない部分で、アンチセンス RNA (下段) の発現が見られる。

一遺伝子の欠失でマウスの行動が変わる

この遺伝子のコードする ZFHX2 タンパク質は具体的にどのような働きを持っているのだろうか? *Zfhx2* 遺伝子のタンパク質コード部分を欠失させた遺伝子改変マウスは、野生型マウスと同様に生育し、外見から明らかな異常は見られな

いが、個体レベルでの行動様式を調べると、i) 活動量の亢進 ii) うつ様行動の増加 iii) 新奇環境下における不安様行動の増加など、特に情動にかかわる面で野生型マウスと顕著な差が見られた (図 2、文献 1)。

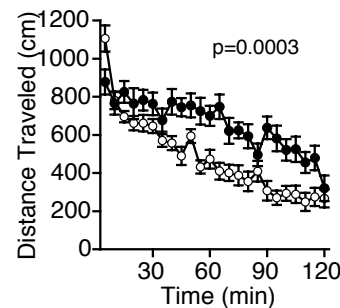


図 2. *Zfhx2* 欠失マウスに見られる行動異常の例
新規環境 (オープンフィールド) にマウスを移した時の活動量の変化を、単位時間あたりに動いた距離で示した。*Zfhx2* 欠失マウス (●, n=19) は野生型マウス (○, n=21) より有意に活動量が多い。

一遺伝子の欠失で、(おそらくその下流にある様々な因子への働きかけを通して) 個体の高次脳機能に影響を与え、マウスのいわば「性格」をかえてしまう、これは大変興味深いことである。現在、この遺伝子改変マウスの表現型を第一の手がかりとして、ZFHX2 タンパク質の機能を探っている。さらに、先に紹介したアンチセンス RNA による *Zfhx2* の調節が、ZFHX2 の機能発現、さらには個体に高次脳機能にどのように関わっているか興味を持って解析している。

参考文献

1. Komine Y., Takao K., Miyakawa T., Yamamori T. (2012). Behavioral abnormalities observed in *Zfhx2*-deficient mice. *PLoS ONE* 7, e53114.
2. Komine Y., Nakamura K., Katsuki M., Yamamori T. (2006). Novel transcription factor *zfh-5* is negatively regulated by its own antisense RNA in mouse brain. *Mol. Cell. Neurosci.* 31, 273-283.

助教
小峰 由里子

