

所長研究室

勝 木 元 也

21 世紀の重要な研究課題のひとつは脳研究の推進である。脳研究は多くのアプローチにより進められており、ヒトの知能、記憶、認知、感情、そして意志などの「こころ」の働きのメカニズムを解明しようとする研究、情報処理を行う優れた人工システムの開発研究、脳の発生と分化の解明研究、脳の老化・神経疾患・精神疾患のしくみの解明とそれらの予防法開発に関する研究などが含まれ、我が国をはじめ各国においても重要な課題とみなされている。

所長研究室では、脳を理解するため、遺伝子組換えマウスを作り、遺伝子操作と行動発現とを関連させた実験により、脳機能と行動との対応のメカニズムを解き明かす研究を進めている。また、統合失調症などの「こころ」の疾患についての基礎的研究にも挑戦している。主な研究テーマは、(1) 動物の行動を調節するドーパミン受容体の生理的な役割を解明すること、(2) NMDA 型グルタミン酸受容体の精神疾患への関わりを明らかにすること、(3) 脳における ras ファミリーの働きを明らかにすることである。

1. ドーパミン神経系の機能解析

ドーパミンは中枢神経の神経伝達物質で、受容体を介して、運動の制御、情動、報酬系など、「こころ」のはたらきにも関与する重要な役割をもつと考えられる。ヒトではその働きが衰えたり過剰になると、パーキンソン病や統合失調症などになると言われてきた。ドーパミン受容体は 5 種類のサブタイプ (D1, D2, D3, D4, D5) が存在し、所長研究室では、ドーパミン受容体として重要な、D1 受容体 (D1R)、D2 受容体 (D2R) の欠損マウスを作り、さらに、D1R/D2R 二重欠損マウスを作り観察したところ、D1R 欠損マウスと D2R 欠損マウスのそれぞれには特徴的な運動の亢進と低下とが認められるが、成長し生殖能力も持つことが判った。一方、D1R/D2R 二重欠損マウスは、吸乳は順調に出来るものの、離乳期にさしかかると、急速に運動量が低下し、また摂食がまったく見られず、生後 3 週目頃に死亡することが判った。

このことは、ドーパミン神経系が運動系または食欲を支配する領域で発達に関与していることを示唆している。

そこで、テトラサイクリン系薬物のドキシサイクリン (DOX) による条件的遺伝子発現システムを使い、D1R/D2R 二重欠損の遺伝背景に D1R 遺伝子の発現制御可能なマウスの作製を試みた。その結果、見事に条件的遺伝子発現を示すマウスが完成し、現在、行動解析を行っている。DOX 投与によりドーパミン受容体の発現が低下すると、運動系の機能および摂食行動に大きな変化が現れることがわかつ

た。今後、このマウスを使って、ドーパミン受容体の発現様式に着目し、運動の制御と摂食行動の分子メカニズムの解明を目指して研究をすすめる。

2. NMDA 型グルタミン酸受容体 (NMDA 受容体) の機能解析

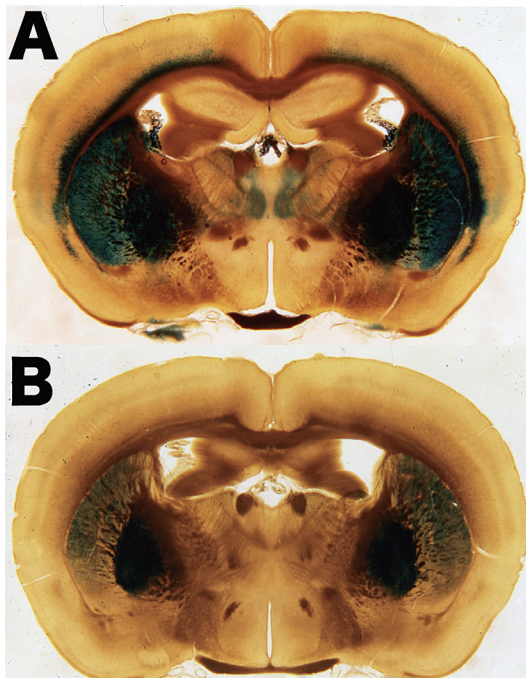


図 1. テトラサイクリン遺伝子発現システムを用いて作成された D1R 遺伝子条件の発現マウス (A) ドキシサイクリン (Dox) 投与前には線条体での導入遺伝子発現がマーカー遺伝子の X-gal 染色により検出される。(B) Dox 投与により導入遺伝子の発現が抑制される。

NMDA 受容体は、多くの実験から、記憶と学習に関連していると考えられている。我々も NMDA 受容体のうち NR2A サブユニット、NR2B サブユニットの欠損マウスを作り解析をおこなったところ、その過程で、二重欠損マウスのうち NR2A ホモ /NR2B ヘテロマウスにおいて、統合失調症に観られる行動と類似の行動が出現することを観察した。そこで、マウスの行動を測定する新しい装置を開発し、解析を進めてきた。今後、NMDA 受容体の遺伝子操作と行動との対応のメカニズム解明のための研究を深めてゆく。

3. *ras* 遺伝子の欠損と脳での働き

ras 遺伝子ファミリーとして、H-, N-, K-*ras* が存在し、癌組織において高頻度に *ras* 遺伝子の活性化が観察される。Ras タンパク質は多くの組織に重複して発現し、個体の発生、細胞増殖・分化の情報伝達に関わることが知られている。しかし、個々の *ras* 遺伝子の特定の生理機能の解明、特定

の癌組織における個々の *ras* 遺伝子の活性化機構の解明などの未解決の課題も多い。我々はこれまでに、H-, N-, K-*ras* 遺伝子の欠損マウスを作成し、H-*ras* は海馬での記憶に関与していること、K-*ras* は胎児の延髄と脊髄の神経細胞の生存に関与していることを発見した。H-, N-, K- の 3 つの主要な Ras タンパク質の役割をより明確に理解するため、それぞれの欠損マウスを組み合わせ作成した多重欠損マウスを解析して明らかにしてゆく。

参考文献

1. Komine, Y., Nakamura, K., Katsuki, M., and 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.
2. Muto, S., Katsuki, M., and Horie, S. (2006). Rapid induction of skin tumors in human but not mouse c-Ha-ras proto-oncogene transgenic mice by chemical carcinogenesis. *Cancer Sci.* 97, 842-847.
3. Niimi, N., Sugo, N., Aratani, Y., Gondo, Y., Katsuki, M., and Koyama, H. (2006). Decreased mutant frequency in embryonic brain of DNA polymerase beta null mice. *Mutagenesis* 21, 55-59.
4. Tran, A. H., Tamura, R., Uwano, T., Kobayashi, T., Katsuki, M., and Ono, T. (2005). Dopamine D1

- receptors involved in locomotor activity and accumbens neural responses to prediction of reward associated with place. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 2117-2122.
5. Kassai, H., Aiba, A., Nakao, K., Nakamura, K., Katsuki, M., Xiong, W.H., Yau, K.W., Imai, H., Shichida, Y., Satomi, Y., Takao, T., Okano, T., and Fukada, Y. (2005). Farnesylation of retinal transducin underlies its translocation during light adaptation. *Neuron* 47, 529-539.
 6. Konishi, S., Naora, H., Kimura, M., Sato, M., Nagasaki, M., Yokoyama, M., Otani, H., Moritake, K., Katsuki, M. (2004). Expression of SV40 T antigen gene in the oligodendroglia induced primitive neuroectodermal tumor-like tumors in the mouse brain. *Congenit. Anom. (Kyoto)* 44, 215-224.
 7. Sato, M., Tabata, T., Hashimoto, K., Nakamura, K., Nakao, K., Katsuki, M., Kitano, J., Moriyoshi, K., Kano, M., and Nakanishi, S. (2004). Altered agonist sensitivity and desensitization of neuronal mGluR1 responses in knock-in mice by a single amino acid substitution at the PKC phosphorylation site. *Eur. J. Neurosci.* 20, 947-955.
 8. Matsui, T., Kinoshita, T., Morikawa, Y., Tohya, K., Katsuki, M., Ito, Y., Kamiya, A. and Miyajima, A. (2002). K-Ras mediates cytokine-induced formation of E-cadherin-based adherens junctions during liver development. *EMBO J.* 21, 1021-1030.
 9. Tran, A. H., Tamura, R., Uwano, T., Kobayashi, T., Katsuki, M., Matsumoto, G. and Ono, T. (2002). Altered accumbens neural response to prediction of reward associated with place in dopamine D2 receptor knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 8986-8991.
 10. Manabe, T., Aiba, A., Yamada, A., Ichise, T., Sakagami, H., Kondo, H., and Katsuki, M. (2000). Regulation of long-term potentiation by H-Ras through NMDA receptor phosphorylation. *J. Neurosci.* 20, 2504-2511.
 11. Ise, K., Nakamura, K., Nakao, K., Shimizu, S., Harada, H., Ichise, T., Miyoshi, J., Gondo, Y., Ishikawa, T., Aiba, A. and Katsuki, M. (2000). Targeted deletion of the H-ras gene decreases tumor formation in mouse skin carcinogenesis. *Oncogene* 19, 2951-2956.
 12. Koera, K., Nakamura, K., Nakao, K., Miyoshi, J., Toyoshima, K., Hatta, T., Otani, H., Aiba, A. and Katsuki, M. (1997). K-Ras is essential for the development of the mouse embryo. *Oncogene* 15, 1151-1159.