

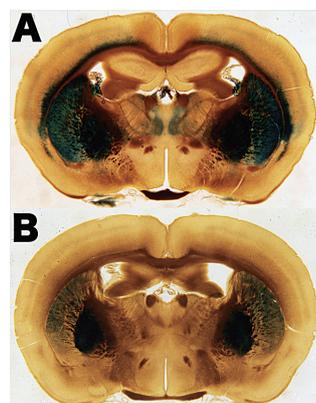
## 所 長 研 究 室

所長研究室では、以下のテーマで、遺伝子操作マウスを作り解析を進めている。

### ドーパミン神経系の機能解析

ドーパミンは中枢神経系における神経伝達物質で、受容体を介して、運動の制御、情動、報酬系や、「こころ」の働きにも関与する重要な役割をしている。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週目頃に餓死することが判った。

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。



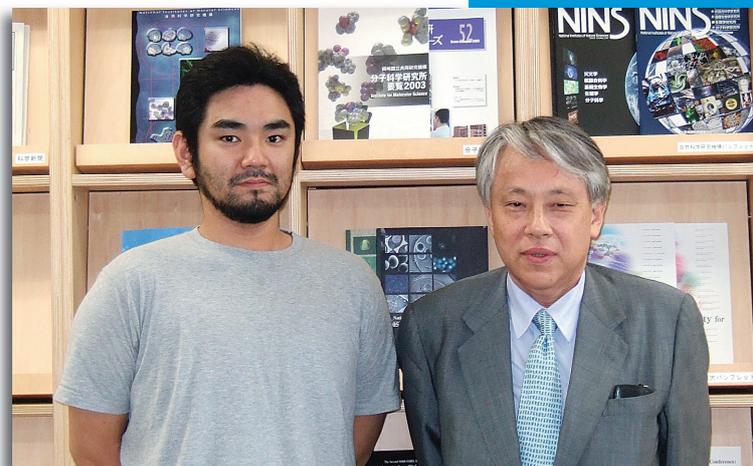
そこで、ドキシサイクリン (Dox) 投与による条件的遺伝子発現システムを使

図 1. テトラサイクリン発現抑制システムを用いて作成した D1R 条件的発現マウス (A) ドキシサイクリン (Dox) 投与前は、線条体での導入遺伝子の発現がマーカー分子の 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。

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得られ、Dox 投与後、約2-4週間後に急速は運動機能の低下により、餓死に至ることを見出した。また、運動機能低下後、Dox を水に代えて投与すると、再び運動機能を回復した。これは、D1 および D2 受容体が構造的変化や記憶学習に直接関与していないことを示すものである。

### NMDA 型グルタミン酸受容体 (NMDA 受容体) の機能解析

NMDA 受容体は、多くの実験から、記憶と学習と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してきたところ、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異常を観察した。現在、行動測定のための新しい装置を試運転中であるが、正常マウスについて行動のリズム測定が可能である。

#### 参考文献

1. Yamaguchi, H., Aiba, A., Nakamura, K., Nakao, K., Sakagami, H., Goto, K., Kondo, H., and Katsuki, M. (1996). Dopamine D2 receptor plays a critical role in cell proliferation and proopiomelanocortin expression in the pituitary. *Genes to Cells* 1, 253-268.
2. Kadotani, H., Hirano, T., Masugi, M., Nakamura, K., Nakao, K., Katsuki, M., and Nakanishi, S. (1996). Motor discoordination results from combined gene disruption of the NMDA receptor NR2A and NR2C subunits, but not from single disruption of the NR2A or NR2C subunit. *J. Neurosci.* 16, 7859-7867.
3. 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.
4. 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.
5. Kuriwaki, J., Nishijo, H., Kondoh, T., Uwano, T., Torii, K., Katsuki, M., and Ono, T. (2004). Comparison of brain activity between dopamine D2 receptor-knockout and wild mice in response to dopamine agonist and antagonist assessed by fMRI. *Neurosignals* 13, 227-240.
6. 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.
7. Tomemori, Y., Ichiba, M., Kusumoto, A., Mizuno, E., Sato, D., Muroya, S., Nakamura, M., Kawaguchi, H., Yoshida, H., Ueno, S., Nakao, K., Nakamura, K., Aiba, A., Katsuki, M., and Sano, A. (2005). A gene-targeted mouse model for chorea-acanthocytosis. *J. Neurochem.* 92, 759-766.

#### STAFF

所 長	技術支援員
勝 木 元也	宮 川 敦士
	宮 川 裕子