

「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」

平成16年度採択研究代表者

大隅 典子

(東北大学大学院医学系研究科 教授)

「ニューロン新生の分子基盤と精神機能への影響の解明」

1. 研究実施の概要

脳を構成する細胞、すなわちニューロンやグリアは、もともと神経管の内側の脳室帯に存在する未分化な神経幹細胞が増殖・分化することにより産生される。このようなニューロン新生は胎生期に爆発的に起きるが、生後脳においても海馬歯状回などの特定の部位で生じている。新たに産み出されたニューロンは、実際に神経ネットワークに組み込まれて機能する。ニューロン新生には様々な分泌因子が影響を与えることが知られている。さらに、マウスを適度な刺激のある環境（玩具のある広いケージや、毎日異なる匂い刺激を与えるなど）で飼育すると、ニューロン新生が増加することが報告されている。逆に、ニューロン新生は過ストレス状態において低下する。つまり、ニューロン新生には多様な遺伝的(内在的)因子がかかわるだけでなく、様々な外的環境要因も大きな影響を与える。一方、生後脳におけるニューロン新生が脳の高次機能に深く関わることが明らかになりつつある。

上記のような背景をもとに、私たちはニューロン新生の分子基盤（つまり遺伝的プログラム）を明らかにし、新生ニューロンが脳の中でどのように機能しているかを追求する。また、ニューロン新生が動物の行動にどのような影響を与えるか、どのような環境因子（とくに栄養因子）がニューロン新生に良い影響を与えるかについて解析する。さらに、ヒトの遺伝学的情報と照らし合わせることにより、精神疾患発症に関わりうる遺伝子群を解明したいと考えている。

2. 研究実施体制

ニューロン新生分子機構解析グループ

- ① 研究分担グループ長：大隅 典子（東北大学大学院医学系研究科、教授）
- ② 研究項目：転写因子をコードする*Pax6*を中心としたニューロン新生に関わる遺伝子ネットワークを明らかにする。生後脳における*Pax6*の機能をより詳細に明らかにするために、*Pax6*遺伝子の機能をコンディショナルに改変したマウスを作製し、ニューロン新生の様態や行動への影響について解析する。感覚運動ゲート機構を反映するプレパルス抑制に着目し、ニューロン新生の低下と行動異常の関連につ

いて調べる。

新生ニューロン機能解析グループ

- ① 研究分担グループ長：真鍋 俊也（東京大学医科学研究所、教授）
- ② 研究項目：ニューロン新生が低下している*Pax6*変異ラットの海馬スライス標本を用いて、細胞外電位記録法により歯状回でのシナプス伝達と長期増強などの可塑性に異常がみられるかどうかを解析する。異常が観察された場合には、それがクロザピリンなどの向精神病薬により改善されるかどうかを確認する。また、新生した興奮性ニューロンでは、抑制性の介在ニューロンによる支配が、他の成熟した興奮性ニューロンと異なる可能性があるので、その点を電気生理学的に検討する。

ニューロン新生分子機構解析グループ

- ① 研究分担グループ長：吉川 武男（理化学研究所脳科学研究センター、チームリーダー）
- ② 研究項目：市販のSNPアレイを用いた一次スクリーニングで明らかにする精神疾患に関わる遺伝子座において、ニューロン新生に関わる遺伝子に優先的に焦点を当て、二次スクリーニングで高精度の遺伝解析を行い、それらの遺伝子と疾患の関連性について解析する。設備的および研究対象サンプルのハイレベルなリソースを活かし、大規模網羅的に、そして洗練された分子遺伝学的アプローチを駆使して、統合失調症および気分障害の病態生理に関与するニューロン新生因子群を、迅速に解明していく。精神疾患発症への寄与が示唆された遺伝子変異（多型）の詳細な分子細胞生理学的性質に関しては、本プロジェクトの大隅、真鍋グループと有機的な連絡を緊密にとって解析していく。

3. 主な研究成果の発表

(1) 論文発表

【大隅G】

- Takahashi, M., and Osumi, N. (2005). Identification of a novel type II classical cadherin: rat cadherin19 is expressed in the cranial ganglia and Schwann cell precursors during development. *Dev Dyn* 232, 200-208.
- Nagase, T., Nagase, M., Osumi, N., Fukuda, S., Nakamura, S., Ohsaki, K., Harii, K., Asato, H., and Yoshimura, K. (2005). Craniofacial anomalies of the cultured mouse embryo induced by inhibition of sonic hedgehog signaling: an animal model of holoprosencephaly. *J Craniofac Surg* 16, 80-88.
- Yokoo, T., Ohashi, T., Shen, J. S., Sakurai, K., Miyazaki, Y., Utsunomiya, Y., Takahashi, M., Terada, Y., Eto, Y., Kawamura, T., et al. (2005). Human mesenchymal stem cells in rodent whole-embryo culture are reprogrammed to contribute to kidney tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 3296-3300.
- Inoue, K., Fukazawa, Y., Ogura, A., and Inokuchi, K. (2005). Two-

dimensional neural activity mapping of the entire population of hippocampal CA1 pyramidal cells responding to fear conditioning. *Neurosci Res* 51, 417-425.

【真鍋G】

- Oki, T., Takagi, Y., Inagaki, S., Taketo, M. M., Manabe, T., Matsui, M., and Yamada, S. (2005). Quantitative analysis of binding parameters of [3H]N-methylscopolamine in central nervous system of muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *Brain Res Mol Brain Res* 133, 6-11.
- Niisato, K., Fujikawa, A., Komai, S., Shintani, T., Watanabe, E., Sakaguchi, G., Katsuura, G., Manabe, T., and Noda, M. (2005). Age-dependent enhancement of hippocampal long-term potentiation and impairment of spatial learning through the Rho-associated kinase pathway in protein tyrosine phosphatase receptor type Z-deficient mice. *J Neurosci* 25, 1081-1088.
- Ehlert, F. J., Griffin, M. T., Abe, D. M., Vo, T. H., Taketo, M. M., Manabe, T., and Matsui, M. (2005). The M2 Muscarinic Receptor Mediates Contraction through Indirect Mechanisms in Mouse Urinary Bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 313, 368-378.

【吉川G】

- Aoki-Suzuki, M., Yamada, K., Meerabux, J., Iwayama-Shigeno, Y., Ohba, H., Iwamoto, K., Takao, H., Toyota, T., Suto, Y., Nakatani, N., et al. (2005). A family-based association study and gene expression analyses of netrin-G1 and -G2 genes in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 57, 382-393.
- Iwayama-Shigeno, Y., Yamada, K., Itokawa, M., Toyota, T., Meerabux, J. M., Minabe, Y., Mori, N., Inada, T., and Yoshikawa, T. (2005). Extended analyses support the association of a functional (GT)(n) polymorphism in the *GRIN2A* promoter with Japanese schizophrenia. *Neurosci Lett* 378, 102-105.