

マウス遺伝学を用いた,脳神経回路の発達と機能の研究

国立遺伝学研究所 形質遺伝研究部門 (岩里 研究室)

<http://homepage3.nifty.com/iwasato/>



2008年10月にスタートした研究室です。
2012年2月現在、計10名 (総研大生 4名 : 学振特別研究員DC 1名)

大学院生としての参加, 熱烈歓迎します!

研究の概要

私たち哺乳類の脳は高度な情報処理能力をもっていますが、その基盤となるのは複雑でありながらも精緻に構築された神経回路です。それが発達する仕組みを理解するためには、分子から動物個体までの統合的な研究が必要不可欠です。本研究室では、分子生物学を基盤とし、先端的マウス遺伝学(発生工学)を中心とした多角的なアプローチにより、哺乳類の脳の神経回路がどのように発達し機能するのかを明らかにすることを目指しています。

現在進行中の研究テーマ

- (1) 「バレル」をモデルとして用いた、「活動依存的」神経回路発達の研究
- (2) 神経回路の発達と機能における α キメリン蛋白質の役割

主要原著論文

1. Iwasato, T. et al., (2008) J. Neurosci. 28, 5931-43.
2. Iwasato, T. et al., (2007) Cell 130, 742-53.
3. Iwasato, T. et al. (2004) Genesis 38, 130-38.
4. Datwani, A. et al. (2002) J. Neurosci. 22, 9171-75.
5. Iwasato, T. et al. (2000) Nature 406, 726-31.
6. Iwasato, T. et al. (1997) Neuron 19, 1201-10.
7. Iwasato, T. et al. (1990) Cell 62, 143-49.

主要総説

1. 岩里琢治 (2009)
生物の科学 遺伝 第63巻79-85頁
2. 岩里琢治 (2008)
実験医学 第26巻 405-08頁
3. 岩里琢治 (2006)
実験医学(増刊号)第24巻 60-67頁
4. 岩里琢治 (2004)
蛋白質・核酸・酵素(増刊号)49, 351-57

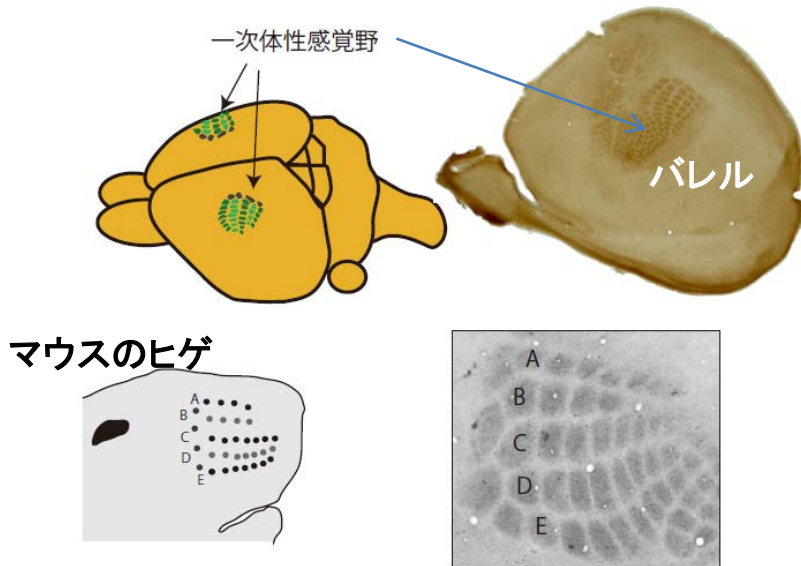
(研究テーマ 1)

「バレル」をモデルとして用いた、「活動依存的」神経回路発達の研究

こどもの脳は、環境からの刺激を受けて成長する！

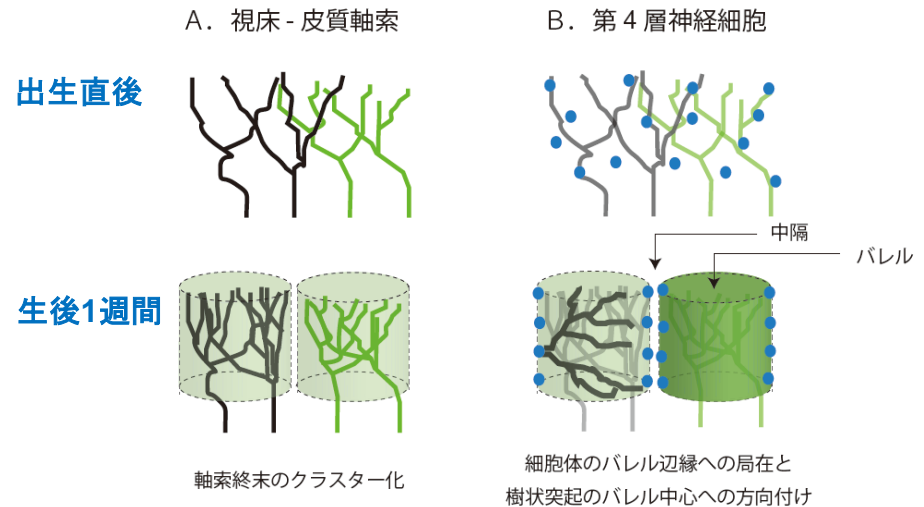
(例:こどもの時期に“ある言語”を使うことにより、その言語は一生母国語として使える。
= 言語刺激により、脳の回路のどこかが組換わり、それが一生保持されると考えられる。)

→ マウスのヒゲ入力を司る神経回路の発達をモデルとして、
その仕組みを探る！



幼若期にヒゲから入力を受けることによって、
大脳皮質に「バレル」と呼ばれる模様が形成される。

バレルが正常に形成される = ヒゲと大脳皮質の間に
精密な神経回路が形成されたことを意味する。



(研究テーマ 2) 神経回路の発達と機能における α キメリンの役割

普通のマウス



ミッフィー変異マウス



詳細は説明会にて紹介します。

“偶然”からはじまった研究！

- (1) **ウサギのように歩く自然発生変異マウス**(ミッフィー変異マウス)を発見した。
- (2) α キメリン遺伝子の欠損が、ミッフィー変異の原因であることを発見した。
- (3) ミッフィーマウスでは運動系神経回路が左右混線していることを発見した。
- (4) 運動系神経回路形成における、 α キメリンのシグナル伝達系を明らかにした。

Iwasato et al., Cell 2007

この発見の意義

α キメリンは、ヒトやマウスのゲノムに60-70種類存在するRho-GAPという種類の蛋白質の一つです。この発見によって、Rho-GAPが神経回路発達において重要な役割を担うことがはじめて明らかになりました。

現在進行中のプロジェクトの一例

Q: α キメリンは他の運動系以外の神経回路の発達や機能にも働いているのでは？
(ミッフィー変異マウスには、歩行以外の異常はないのか？)

A: ミッフィー変異マウスはいろいろ普通とは違う行動をすることを、すでに見つけています。

Q: それでは、 α キメリンがなければ、脳の中のどこで何が起きて、行動の異常となるのか？

研究室の基本的な戦略

神経回路の発達と機能を研究するために、マウスを用いる

どうして？

- (1) マウスは、飼育と繁殖が容易である。
- (2) マウスの脳は、基本的にヒトの脳と同じ構造をしている！
→ ヒトの脳の理解に直結！
- (3) マウスには、遺伝的に均一な系統(近交系)が多数存在する。
→ 個体差が小さい。
- (4) マウスは、遺伝学の手法が自由自在に使える唯一の哺乳類である。
→ ノックアウト, トランスジェニックなど, 遺伝子組換え実験が容易！

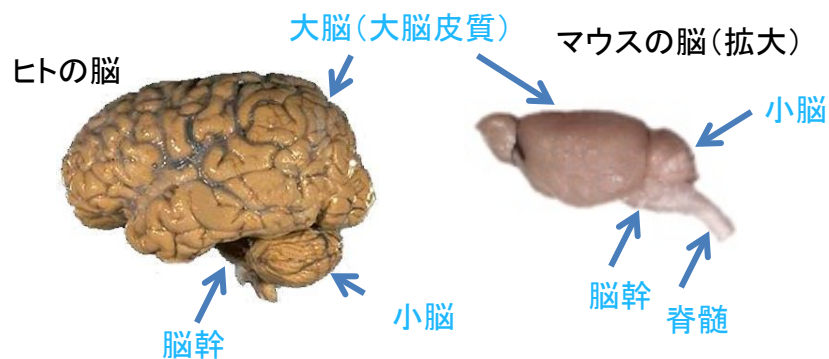


Photo by Dr. Kim

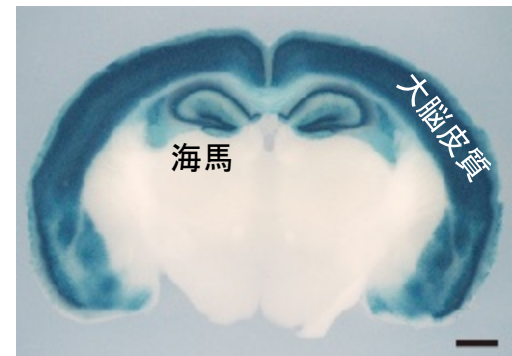
研究室の基本的な戦略

マウス遺伝学(ノックアウト、トランスジェニックなど)を駆使する。

例:

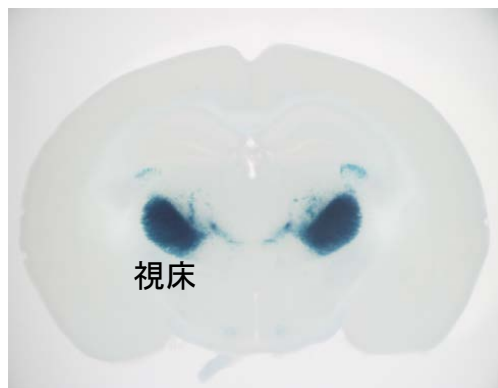
標的遺伝子を、大脳皮質や海馬の興奮性神経細胞だけでノックアウトする手法の開発に、世界で初めて成功

Iwasato et al., Nature 2000

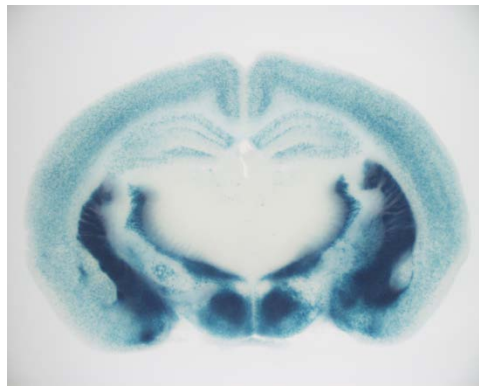


興奮性神経細胞(大脳皮質、海馬)

脳の中の特定の領域や細胞種でのみ標的遺伝子をノックアウトする手法の開発



興奮性神経細胞(視床)



抑制性神経細胞(全部)



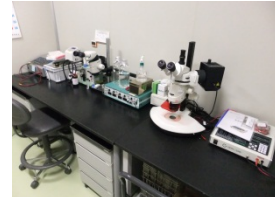
抑制性神経細胞(一部)

研究室の基本的な戦略

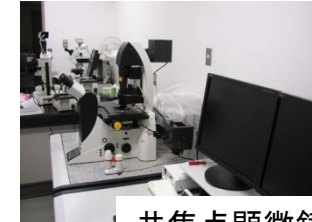
幅広い技術を用いて解析する

研究室の施設、実験機器(主なもの)

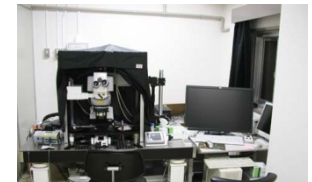
- 分子生物学: 一式
- in vivo エレクトロポレーション: 2セット
- イメージング
 - 共焦点レーザー顕微鏡 1台
 - 2光子励起レーザー顕微鏡(研究室管理共通機器) 1台
 - 正立顕微鏡、倒立顕微鏡、実体顕微鏡 多数
- 組織学
 - クリオスタット
 - ビブラトーム 他
- 細胞培養
 - ES細胞(ノックアウトマウス作製)
 - 神経細胞 他
- 行動解析
 - 恐怖条件付け自動解析装置
- マウス飼育室(動物実験棟内)



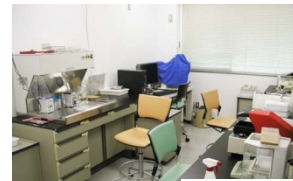
エレクトロポレーション



共焦点顕微鏡



2光子顕微鏡



組織学



細胞培養



行動解析



マウス飼育室

※ 研究所の共通機器も充実しています。

※ 2011年4月より、遺伝研にて、トランスジェニックマウス作製サービスが始まり、便利になりました。

研究室の勉強会など

- プロGRESS報告会(研究室内の研究報告)
- 神経科学ジャーナルクラブ(複数研究室合同の勉強会)
参加者の所属研究室: 平田(た)研、鈴木研、川上研、平田(普)研、岩里研
※ 神経科学の最新重要論文を読んで議論します。
- 形質遺伝ジャーナルクラブ(研究室内の勉強会)
※ 研究室テーマに関係の深い論文を読んで議論します。
- 輪読会(複数研究室合同の勉強会)
参加者の所属研究室: 平田(た)研、鈴木研、川上研、平田(普)研、小出研、岩里研
※ 英語の教科書「From Neuron To Brain 5th edition」を読んで議論します。
- 主要学会
日本神経科学学会(2011年度: 総研大生4名(4名中)参加)
日本分子生物学会
北米神経科学学会(2011年度: 総研大生1名参加)