

課題 E 「心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子（生涯健康脳）」
生涯に亘って心身の健康を支える脳の分子基盤、環境要因、その失調の解明

1) 研究課題名

「間脳形成における遺伝子環境相互作用」

2) 所属機関名 / 氏名

理化学研究所 脳科学総合研究センター 臨界期機構研究グループ 下郡 智美

3) 目的

終脳後方より発生する間脳（視床と視床下部）は大脳新皮質、海馬、扁桃体などの脳領域と直接接続しており、脳高次機能や生体恒常性の維持に重要な役割を果たしている。初期の間脳パターン形成と終脳パターン形成は独立しておこり、後の軸索投射と神経活性の入力によりお互いに影響を及ぼしながら機能と形態を獲得する。脳高次機能の維持とその破綻機構解明には、個々の脳領域での遺伝子発現の解析、機能解析および神経活動・環境要因とこれら遺伝子の相互作用を解明することが不可欠である。本申請では当研究室において作成した間脳遺伝子アトラスを利用し、間脳を構成する亜核の機能とその障害により影響を受ける脳高次機能と投射脳領域を解明する。さらに、養育環境、環境物質などの環境要因が間脳での遺伝子発現およびその結果起こる発生に及ぼす影響を明らかにする。

4) 概要

（視床、視床下部核特異的な GABA 合成阻害マウスの作成と解析）

間脳内に発現する遺伝子のデータをもとに間脳での抑制性ニューロンの GABA 合成を単一の核で欠損する遺伝子改変マウスを作成・解析し、機能的役割を明らかにする事を目指す。抑制性ニューロンの GABA 合成抑制には lox-Gad67 マウス(群馬大学、柳川教授より譲渡済み)を用い、prethalamus 特異的、thalamus 特異的、hypothalamus の亜核 (VMH、ID と TT、ID 特異的、図 1 参照)を作成または購入し、それぞれの領域特異的な GAD67 欠損マウスのパターン形成、神経軸索投射を解析する。さらに、抑制性ニューロンが欠損したマウスの行動解析を行う。

5) 実施体制

当研究室において作成した視床下部の遺伝子アトラスはランドマークとなる遺伝子を用いた 2 color ISH を用いている事より信頼性の高い視床下部の遺伝子領域マーカーが得られている (Shimogori T et al., Nature Neurosci. 2010) (図 1)。また、当研究室では発生中の視床で領域特異的に発現する遺伝子も複数発見しており (Yuge K et al., JCN. In press : Suzuki-Hirano A et al., JCN. In press)、これらを用いて視床、視床下部の領域特異的な

Cre ラインの作成を行う。これらのラインを用いることにより、視床、視床下部内での領域特異的なニューロンの投射経路、細胞移動、パターン形成へのかかわりを解析する。さらにはこれらの領域にある抑制性ニューロンの GABA 合成を阻害したマウスを lox-Gad67 マウスとの掛け合わせにより作製し、動物の行動への影響を解析する。

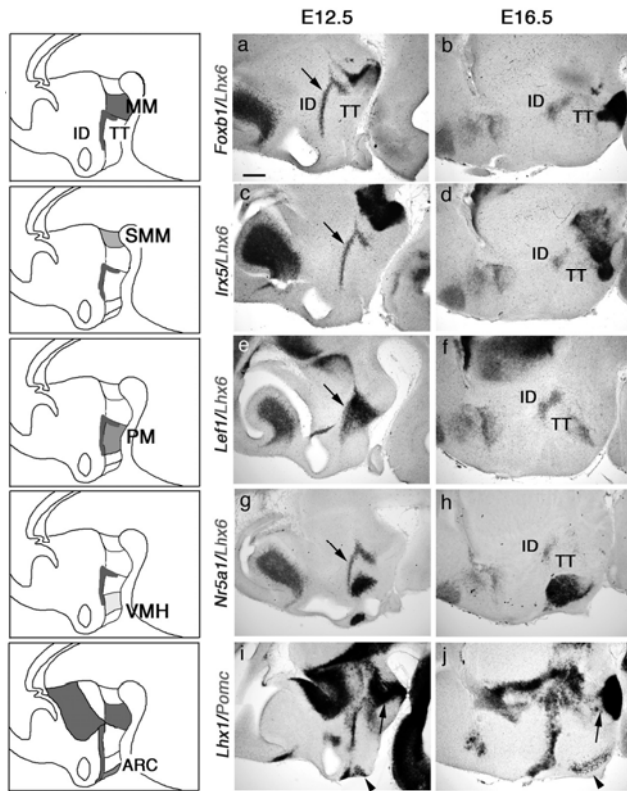


図 1

(a-j) マイクロアレイにより同定された、視床下部の場所特異的に発現する遺伝子を胎生 12.5 日目と 16.5 日目で ISH により調べた、sagittal section。(a-h) ランドマークとして Lhx6 を同時に別の色で染めてある(矢印)。それぞれの遺伝子の発現は領域特異性を示しており、ランドマークの遺伝子発現と比較する事により遺伝子間での位置関係が明らかになる。また、ランドマークの遺伝子を用いることにより発生とともに変化したように見える遺伝子発現を正確に追う事ができる。