

平成 17 年度 研究リソース開発 成果報告書

平成 18 年3月3日提出

ふりがな	まつい みのる	所属・職	東京大学医科学研究所 助手
開発代表者名	松井 稔		
開発課題名	ムスカリン性アセチルコリン受容体ノックアウトマウスによる 脳機能解析モデルの開発		
<p>開発経過及び成果 (開発目標に対する成果を計画書に記載した内容に対応させて記載すること)</p> <p>ムスカリン性アセチルコリン受容体ノックアウトマウスの繁殖は計画通り順調であった。感染等の事故は起こらなかった。高品位のマウスを得るため交配はできる限りインタークロスとした。全てのマウスは10代以上のバッククロスを経ているが、バッククロスラインも維持した。外部ブリーダーを含めた飼育頭数は、平成17年6月には500匹であったが、本助成金を得て繁殖規模を拡大した結果、8月には1100匹となり、9月以降現在までは1300～1400匹を推移している。ケージ数ベースでは医科学研究所と外部ブリーダーの比は約7対3である。共同研究者からの依頼分を含め、約8500回の genotyping PCR が開発代表者により首尾よく行われた。平成17年6月以降に生まれたマウスのうち 170 匹を開発代表者が医科学研究所内で研究に供し、670 匹を共同研究者の求めに応じて供与した。670 匹の内訳は以下の通り。</p> <p>C57BL/6J: WT=210, M1KO=29, M2KO=46, M3KO=131, M3HT=16, M4KO=43, M5KO=17, M1M2KO=11, M1M4KO=16, M1M5KO=23, M2M3KO=14, M2M4KO=21, M3M5KO=6</p> <p>DBA/2J: WT=45, M5KO=41</p> <p>これらのマウスの主な用途は、開発代表者についてはスコポラミンやメタンフェタミンによる精神運動興奮作用の検討であった。共同研究者については、中枢神経系の神経生理学的解析(真鍋俊也)、薬物依存症モデルの確立-依存形成における脳内 ACh 受容体の役割(船田正彦)、受容体測定と薬物の受容体サブタイプ選択性の評価(山田静雄)、マウスの中枢性摂食調節機構や糖代謝に関する機能解析(佐藤哲子)が多くのマウスを受け入れた。研究開発組織以外で、末梢神経機能に比重のある解析(インビボでの排尿機構、胃酸やペプシンの分泌機構、膀胱や胃腸管における平滑筋収縮-弛緩機構など)についてそれぞれの専門家から供与依頼があり、いずれも有益な提案と認められたのでこれに応じた。これら進行中の研究においてはいずれもポジティブデータが得られており、近く論文として公表できる流れとなっている。</p> <p>平成18年6月以降に掲載が受理された本研究開発に関わる論文は以下の通りである。ただし、これらのデータを得るのに使われたマウスは平成18年6月以前に提供されたものを含む。</p> <p>平成18年9月18日受理: Takeuchi T, Matsui M et al. Involvement of M2 muscarinic receptors in relaxant response of circular muscle of mouse gastric antrum. <i>Neurogastroenterol Motil.</i> 18: 226-233, 2006</p> <p>平成18年10月18日受理: Shinoe T, Matsui M, Taketo MM, Manabe T. Modulation of synaptic plasticity by physiological activation of M1 muscarinic acetylcholine receptors in the mouse hippocampus. <i>J Neurosci.</i> 25: 11194-11200, 2005</p> <p>平成18年12月19日受理: Zhang HM, Matsui M, Pan HL et al. Opposing functions of spinal m2, m3, and m4 receptor subtypes in regulation of GABAergic inputs to dorsal horn neurons revealed by muscarinic receptor knockout mice. <i>Mol Pharmacol.</i> 69: 1048-55, 2006</p> <p>また複数(国内2社、国外3社)の製薬企業から研究開発目的の供与申込があったことを申し添える。</p>			

開発成果を踏まえた今後の展開

1. いくつか需要に応えられないラインがあったのでまずはそれを拡充したい。具体的には C57BL/6J 背景の M1M3KO マウスである。M1 と M3 は構造やシグナル伝達のメカニズムが類似しておりこの両者が相補的に機能している可能性が考えられるため、M1M3KO の需要がかなりあった。しかし、このマウスは唾液分泌低下等の理由で成長がよくないこともあり、本年度はほとんど得ることができなかった。現在は、M1HTM3HT を64匹保有しており、これらを随時交配するところである。
2. DBA/2J 系統の需要創出。DBA/2J 系統が C57BL/6J とは異なる振る舞いをするマウスであることはことあるごとに述べているのであるが、まだその需要を十分に創出するには至っていない。研究開発者はそのような DBA/2J の利点をすでに論文として発表している。Karasawa H, Taketo MM, Matsui M (corresponding author). Loss of anti-cataleptic effect of scopolamine in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor subtype 4. Eur J Pharmacol. 468: 15-19, 2003. 現在、船田正彦らと共同して DBA/2J 背景にして M5KO の依存症関係の表現型が初めて明らかとなるという知見を得ており、これを論文として発表すればかなりのインパクトが期待される。C57BL/6J は比較的健康そうであり使い勝手の良い近交系マウスなのであるが、それが遺伝的背景の golden standard であることを意味しないということをマウス遺伝学者は繰り返し問題にしているのである。しかしそれはあくまでも理論的な問題提起に過ぎないとも言える。実際に解析をすすめる立場になってみればそうそう多くの系統で実験する余力がないことが多いためとりあえず C57BL/6J を使っているという事情も理解できる。DBA/2J での研究開発の意義を打ち立てていくことは、遺伝的背景の選択が重要なのだと言う事例を提示していくこととなり、遺伝子改変マウスを用いた研究一般を効率の良いものに変え、関連諸分野をますます活性化して行く道の一つであろう。
3. 研究開発のためのミーティングを定期的で開催したい。平成17年9月8日(木)東京大学医科学研究所内会議室において「第一回 mAChR meeting」を主催した。ここには開発代表者を含め11グループが集まり研究経過を報告するなどして相互に情報交換を行った。そこには脳研究者のみではなく免疫学者や内分泌学者等も集まり、それまで交流する機会が皆無であったはずの異なる領域の研究者が mAChR というキーワードで問題意識を分かち合う機会を創出した。こうした会議は、利害衝突があるかも知れない研究者同士が直接顔を合わせて研究内容の調整を行い、さらに望むらくは新たな協力関係を見出す機会になるというメリットも考えられる。このように有機的な相互作用の場を設けることは、研究者のモチベーションを多に高めるのみならず、研究開発に全く新規な視点を見いだす契機にもなると思われる。実際、参加した研究者からの評判はたいへん良いものであった。来年度以降もより多くの参加者を得てこうした会議を開催して行きたいと考えている。
4. 製薬企業との連携。ムスカリン性アセチルコリン受容体をターゲットとした創薬への貢献を志したい。すでに複数の製薬企業からそのような具体的な申し出を受けているのであるが、権利関係のネゴシエーションに困難がありごく一部しか着手できていないのが現状である。こうした連携を行いやすくするために大学はすでに法人化したわけであるが、実務のための規則がまだ完備されておらず、法人化されてから間もないために具体的なマターについては前例がないことがほとんどでもある。開発代表者は文部科学省や東京大学本部の知的財産部の担当者としてすでにやりとりを重ね、様々な問題点をあぶりだしているところである。この過程で大学本部の組織や人的パワーがまだまだ足りないことが実感された。例えば私が作ったノックアウトマウスは知的財産ではなく物権のおよぶ成果有体物であると考えているのであるが、物権に関する法的知識をもちそれを適切に扱える専門職は東京大学には在籍しないようである。いまや大学人も「法律」や「規則」のコンプライアンスに無関心ではいられず、必要であればその制定にまで関与しなければいけない立場に立たされたと心すべきようだ。時間がかかる取り組みではあるが、開発の結果が国民に資するものとなるためには民間の活力を利用して「クスリ」を作るという道もたいへん有効であると信じている。