

平成 18 年度 研究リソース開発 成果報告書

平成 19 年 2 月 27 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18年4月から12月までの間1300~1400匹であった。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18年4月以降に生まれたマウスのうち448匹を開発代表者が医科学研究所内で研究に供し、750匹を共同研究者の求めに応じて供与した。750匹の内訳は以下の通り。</p> <p>C57BL/6J: WT=167, M1K0=68, M2K0=57, M3K0=157, M3HT=53, M4K0=56, M5K0=21, M1M2K0=14, M1M3K0=21 M1M4K0=9, M1M5K0=18, M2M3K0=10, M2M4K0=15, M1M3M5K0=7 DBA/2J: WT=35, M5K0=42</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。平成18年度からはアルツハイマー病関連遺伝子の発現や活性についても解析を始めた。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）、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）、味覚識別経路の解析（宮本武典）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研究（インビボでの排尿機構、血管平滑筋でのカルシウムイメージング、膀胱や胃腸管における平滑筋収縮-弛緩機構、免疫グロブリン産生能の解析、自己免疫性心筋炎モデルの開発など）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>今年度掲載が受理された本研究開発に関する論文は以下の通りである。</p> <p>Tran JA et al. Differential coupling of muscarinic M1, M2 and M3 receptors to phosphoinositide hydrolysis in urinary bladder and longitudinal muscle of the ileum of the mouse. J Pharmacol Exp Ther. 318: 649-656, 2006</p> <p>Takeuchi T et al. M2 and M3 muscarinic receptors are involved in enteric nerve-mediated contraction of the mouse ileum: findings obtained using muscarinic receptor knockout mouse. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 292: G154-G164, 2007</p> <p>Nishiyama T et al. Upregulated PAR-2-mediated salivary secretion in mice deficient in muscarinic acetylcholine receptor subtypes. J Pharmacol Exp Ther. 320: 516-524, 2007</p> <p>Narushima M et al. Tonic enhancement of endocannabinoid-mediated retrograde suppression of inhibition by cholinergic interneuron activity in the striatum. J Neurosci. 27: 496-506, 2007</p> <p>また、英国の製薬企業にマウスに研究開発目的でマウスを提供した。</p>			

開発成果を踏まえた今後の展開

上記のように研究開発は順調に進行していたが、平成18年度末をもって現職を辞さねばならなくなった。種々就職活動に努めたが、国内で職を得ることは結局できなかったため、平成19年度からは米国の研究機関（Dartmouth Medical School）に就職する予定である。これに伴い、研究リソース開発としての資金援助を得る資格を喪失する。この移籍に伴い、これまでに研究リソースで開発されたマウスの所有権は東京大学に帰属することが確認される見通しであるが、Dartmouth Medical School との間での協議によれば、共同研究としてアカデミアに提供すること自体に問題は生じないと考えられる。ただし、Dartmouth Medical School で松井が執行できる研究費は今のところ全く確保できていないこともあり、移籍後のコロニーサイズについてははっきりしたことを申し上げることができない。米国で早急に研究費を獲得しマウスの繁殖を再開したいと考えている。