

日米科学技術協力事業「脳研究」分野
グループ共同研究実施報告書 (研究分野: 2)

1. グループ共同研究代表者

高知大学・医学部・助教授 三井 真一

2. 研究課題名

脳特異的セリンプロテアーゼ欠損マウスを用いた運動神経制御機構の解析

3. 日本側グループ組織 (代表者及び分担者の所属・職・氏名)

代表者 三井 真一(高知大学医学部神経生物・解剖学教室・助教授)

分担者 由利 和也(高知大学医学部神経生物・解剖学教室・教授)

大迫 洋治(高知大学医学部神経生物・解剖学教室・助手)

山口 希 (京都府立医科大学脳血管系老化研究センター・助教授)

渡辺 義久(京都府立医科大学脳血管系老化研究センター・助手)

沼尻 敏明(京都府立医科大学形成外科教室・助手)

山口 達之(京都府立医科大学大学院神経病態制御学・博士課程 2 年)

4. 米国側グループ組織 (代表者及び分担者の所属・職・氏名)

代表者 Yuqing Li

(Department of Molecular and Integrative Physiology, University of Illinois at Urbana
Champaign, Assistant Professor)

5. 研究期間 平成 14 年 4 月 1 日～平成 17 年 3 月 31 日

6. 研究の概要, 成果及び意義 (1000 字)

我々は中枢神経系に発現する新規なセリンプロテアーゼを探索して、興味深い 2 種類のプロテアーゼを見いだした。Motopsin (PRSS12)は分泌型マルチドメインプロテアーゼであり、脳神経核や脊髄の運動

神経および大脳皮質や海馬の錐体細胞に発現している。一方、spinesin (TMPRSS5)はヒト脊髄運動神経のシナプス、前索の神経軸索やオリゴデンドロサイトに局在する膜結合型セリンプロテアーゼであり、両者は運動神経の機能調節に関わっていると思われた。本研究は、これらの脳内プロテアーゼについて米国 University of Illinois at Urbana Champaign の Yuqing Li の研究室と共同で遺伝子操作マウスを作製し、運動神経におけるプロテアーゼの機能について明らかにすることを目的として開始した。

Spinesin についてはキメラマウスの創出にいたったが、germ line transmission が起こらず中断している。Motopsin については、欠損マウスを作出することに成功し、C57BL/6 とのバッククロスを行って表現系の解析を開始した。Motopsin の局在から運動機能との関連を検討する予定であった。しかし、2002 年に motopsin の欠損は重篤な非症候群性精神遅滞を引き起すと報告されたことから、学習・情動などの高次神経機能について主に検討を行うことにした。神経解剖学的に motopsin 欠損マウスは大きな異常は見られなかったが、海馬および帯状皮質錐体細胞の樹状突起スパイン密度が野生型マウスに比べて有意に低下していた。行動学的解析では、水迷路学習テストにおいて学習障害が認められた。また、明暗ボックス試験、高架式十字迷路、オープンフィールドテストにおいて motopsin 欠損マウスは低い情動性を示した。一方、ビームウォークテストやフットプリントテストでは運動機能の異常は認められず、強制水泳試験による鬱の試験でも野生型マウスとの差は認められなかった。

これまでの結果から、motopsin 欠損マウスは1) 細胞外プロテオリシスの異常に起因する新しいタイプの精神遅滞モデルマウスとなること、2) この精神遅滞の発症には樹状突起スパインの新生あるいは安定化の異常が関与していること、が明らかになりつつある。今後、先方との交流をいっそう深めながら motopsin 欠損マウスの電気生理学的性状解析を行い、発症時期の特定や独自にクローン化した motopsin 相互作用蛋白質との機能解析と併せて精神の発達機構の分子基盤及び精神遅滞発症機構の解明を目指していく。

7. その他（実施上の問題点、特記事項等）

高知のように国際線との乗り継ぎの不具合が大きく、帰国後に大阪あるいは東京で1泊する必要がある場合には、国内宿泊費への助成金利用の配慮をいただけるとありがたいと思います。

◎参考資料があれば、添付ください。