

## 選択的神経回路可視化技術の開発

(1999年1月29日、科学技術庁においてプレスリリース)

多様な高次機能を有する「脳」を理解するためには、複雑であるが秩序だった機能的神経回路網に関する知識が不可欠である。すなわち「機能的に関連したニューロンどうしがどのような配線様式でつながっているか?」という疑問に対して、実際に自分の目で見て確かめ、その解答を得ることができれば、脳の様々な研究における基礎概念として非常に有効なものとなることに疑いの余地はない。

古くから神経解剖学においてニューロン間の連絡様式を知る目的で、様々な植物レクチンが経シナプス性トレーサーとして利用されてきた。特に小麦胚芽レクチン(WGA)は最も効率良く1次ニューロンから2次ニューロンへとシナプスを介して輸送され、神経系のあらゆるシステムにおいてその力を発揮してきた。例えば視覚系において、片眼にWGAタンパク質を注入すると網膜神経節細胞に取り込まれ、視神経から視床の外側膝状体へと運ばれ、そこで経シナプス性に視床2次ニューロンへと輸送され、さらにその投射先である大脳皮質視覚野の眼優位性カラム構造がラベルされる。このようにWGAトレーシング技術は有効かつ強力であり、脳研究の大きな発展をもたらしてきた。しかしながらこれまでのWGAタンパク質を用いたトレーシング法では、注入部位近傍のすべての細胞へのWGA取り込みが起り、特定のタイプのニューロンからの機能的神経回路を選択的に可視化することは不可能であった。またWGAタンパク質の投与を受けた動物がそれを異物として認識し、重篤な免疫反応を起こすなどの問題点も指摘されてきた。

そこで筆者らはWGA cDNAをトラン

スジーンとし、発生の工学的手法を用いて特異的プロモーターの制御下にWGAを特定のタイプのニューロンのみで発現させるという新たな戦略を考えた (Neuron 22, 33-41, 1999)。この方法により、特異的プロモーターが機能してWGAを産生する1次ニューロン、経シナプス性にWGAを取り込む2次ニューロン、さら

にその終末部をラベルすることができ、選択的かつ機能的神経回路を可視化できると期待された。またこの方法で発現するWGAタンパク質はその動物個体にとって内在性物質として認識されるため、従来法のような免疫反応を起こすことがないと予想された。

一例として、嗅細胞特異的OMPプロモーターの支配下にWGAを発現するトランスジュニックマウスを作製した。このマウスにおいて、WGAは嗅上皮の感覚細胞(1次ニューロン)に選択的に発現し、その軸索内を輸送され、投射先である嗅球の2次ニューロンへとシナプスを介して受け渡された。さらには嗅皮質の3次ニューロンにまでWGAが輸送され、匂い情報の受容・識別に関与する嗅覚経路を可視化することができた(図)。WGA遺伝子は安定に子孫に引き継がれ、このラインのどの個体においても再現性良くこの神経経路が観察できた。同様の方法を用いてマウス小脳遠心性経

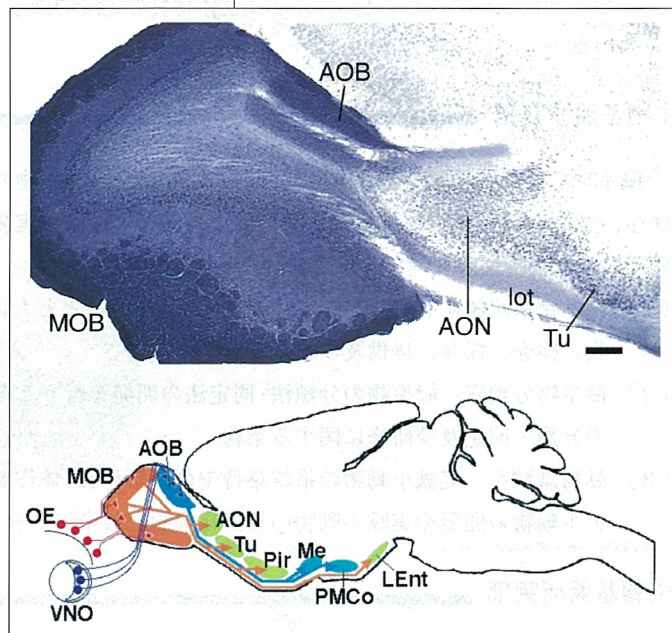


図 WGA トランスジーンによって可視化されたマウス嗅覚経路

路、ショウジョウバエ視覚経路などの可視化にも成功し、この技術が動物種を問わず、かつ様々な神経システムで応用可能であることが証明された。今後この方法は、より微細な神経回路の解析からの新たな神経結合の発見、それに基づく新たな法則の発見と概念の構築、各種遺伝子欠損マウスとの交配による新たな神経回路網の異常の解析、神経回路変異体スクリーニングの際のトレーサーとしての利用など、脳科学研究の様々な側面において有効に利用されるであろう。

脳科学総合研究センター  
ニューロン機能研究グループ  
シナプス分子機構研究チーム  
チームリーダー 吉原良浩