

# 体性感覚野の正常な発達には NMDA 型グルタミン酸受容体の機能が必須であることを発見

—大脳皮質の生後発達の基本メカニズムの一端を解明—

(2000年8月11日、科学技術庁においてプレスリリース)

当研究所の脳科学総合研究センター (BSI) は、マウスの大脳皮質の興奮性神経でのみ目的の遺伝子をノックアウトする技術を開発した。さらにそれを用いて、大脳皮質の体性感覚野(触覚などの体性感覚が最初に入力される領域)が正常に発達するためには、NMDA 型グルタミン酸受容体<sup>\*1</sup>が重要な働きをすることを明らかにした。マウスの体性感覚野は、人間を含めた哺乳類の大脳皮質発達の基本原理を理解するための重要なモデル系として注目されており、大脳皮質が生後どのように発達するかを表面的な観察ではなく、遺伝子レベルで理解するための強力な手がかりとなる。

高等動物では、生まれたとき脳(特に大脳皮質)は未完成の状態であり、その後外界から様々な刺激を受けることによって、環境に適した形で脳を完成させる。こうした可塑性に富んでいるのは、子供のある一定の時期だけであり、その時獲得したものは一生持続されるが、大脳皮質の生後発達のメカニズムはまだよくわかっていない。

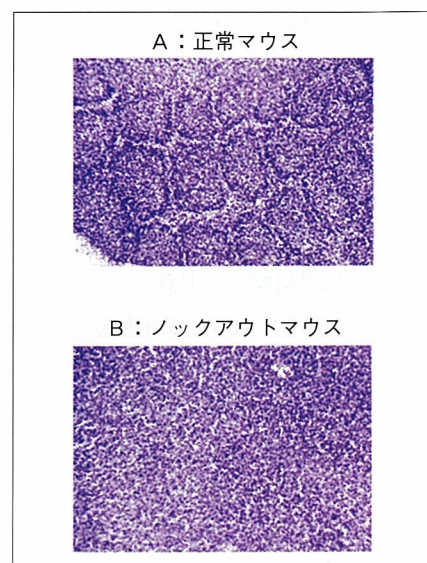
BSI 行動遺伝学技術開発チームの岩里琢治研究員らは、マウスのある特定の領域でのみ遺伝子を不活化(ノックアウト)する技術を応用し、発達期の大脳皮質の興奮性神経で、特異的に目的の遺伝子をノックアウトする技術の開発に成功した。

新たな手法は、まず、Cre 組換え酵素(ファージ<sup>\*2</sup>由来の遺伝子組換え酵素)を、Emx1 という大脳皮質特異的な遺伝子のプロモーター<sup>\*3</sup>の制御下に発現させることのできる遺伝子操作マウス(Cre マウス)を作製する。このマウスは、大脳皮質の興奮性神経特異的に2個のloxP (Cre 組換え酵素によって認識されるファージ由来の塩基配列)で挟まれた遺伝子を切り出す能力をもっている。このCre マウスと、NMDA 受容体の遺伝子(NMDAR1)が2個のloxPで挟まれたマウス(loxP マウス)とを交配して生まれたCre と loxP の両方をもつマウスでは、大脳皮質でのみ Cre 組換え酵素が働いて、

loxP で挟まれた NMDAR1 遺伝子を切り出し、脱落させる。結果として、大脳皮質の興奮性神経特異的な NMDA 受容体のノックアウトマウスが得られた。

夜行性の動物であるマウスは、ヒゲが人間の目と同様に外界を認識するために主要な働きを担っており、体性感覚野は高度に発達している。マウス体性感覚野では、神経細胞はどのヒゲからの刺激を受けるかによってグループを作り、グループ毎に明確に分離したそれぞれ樽のような形(バレル: barrel)に集合する。こうしたバレルは、生後1週間にヒゲから受ける入力パターン(ヒゲの本数など)に応じて形成され、それを過ぎてから、ヒゲを抜くなどの処置をしてもバレルは変化しない。今回開発したノックアウトマウスは、成体になっても体性感覚野にバレルが形成されず幼児の状態のまま止まっており、体性感覚野の生後発達には、NMDA 受容体を介した入力が必要なことが初めて明らかになった。

NMDA 型グルタミン酸受容体は、中枢神経系のシナプスに広く分布し、記憶の獲得など脳の多くの機能で中心的な働きをすることが知られている。今回、体性感覚野の発達における働きがわかったことは、今後、大脳皮質の生後発達をさらに解明するための強力な手がかりとなる。さらに、今回開発された方法は、マウスの大脳皮質の生後発達の機構を調べ



体性感覚野第4層のバレル構造の写真

るための貴重な手法である。

本研究成果は、英国の科学雑誌「Nature」8月17日号に掲載された。

※1: NMDA 型グルタミン酸受容体  
(N-methyl-D-aspartate receptor)

中枢神経系では、グルタミン酸が主要な興奮性神経伝達物質である。その受容体のひとつである NMDA 型グルタミン酸受容体は、記憶の形成など様々な脳の機能に中心的な働きをする。

※2: ファージ

大腸菌などの細菌に感染するウイルスをファージという。P1 というファージは Cre という遺伝子組換え酵素と loxP という Cre に認識される塩基配列を用いて大腸菌の染色体に入り込んだり、抜け出たりする。

※3: プロモーター

遺伝子を発現させる機能をもつ塩基配列。プロモーターがないと遺伝子は発現しない。

文責: 広報室

監修: 脳科学総合研究センター (BSI)  
行動遺伝学技術開発チーム  
チームリーダー 糸原重美