

群馬大学大学院医学系研究科

遺伝発達行動学

URL: <http://www.med.gunma-u.ac.jp/genbehavneuro/>

■研究テーマ

- モデル動物を利用した精神神経疾患の病態の解明
- GABA作動性ニューロンの分子生物学的および生理学的研究

■キーワード

モデル動物、精神神経疾患、GABAニューロン、遺伝子改変マウス

■産業界の相談に対応できる技術分野

精神神経疾患モデル動物の提供

■主な設備

遺伝子改変マウス（ノックアウトマウス、トランスジェニックラット）作製のための設備（ES細胞の培養設備など）、遺伝子改変動物の解析のための設備（分子生物学的解析、行動解析など）



柳川右千夫 教授

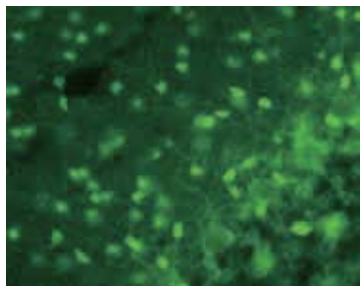
連絡先

群馬大学大学院医学系研究科 柳川右千夫 TEL:027-220-8040 FAX:027-220-8046 e-mail:yuchio@gunma-u.ac.jp

研究概要

精神神経疾患の病態解明を目指して

精神神経疾患のモデル動物を作製・解析することにより、疾患の病態を解明しようとしています。具体的には、遺伝子改変動物（条件付きノックアウトマウス、ノックインマウス、トランスジェニックマウス、トランスジェニックラット等）を



VGAT-Venusトランスジェニックマウス小脳皮質の蛍光顕微鏡を用いた観察。GABAニューロンが緑色蛍光タンパク質で標識されている。

作製し、遺伝子改変動物が示す行動異常（痙攣発作、高い不安レベル、運動異常など）について、遺伝学、分子生物学、生化学、電気生理学、形態学、行動学などの手法を用いて、分子、細胞、シナプス、神経回路、個体の各レベルで探求することにより、脳の機能や発達のしくみを明らかにしようとしています。不

安発作や痙攣発作の症状にはGABA受容体に作用する薬剤が効果を示すことから、抑制性神経伝達物質であるGABAの役割に着目し、GABA合成酵素やトランスポーターのノックアウトマウスやノックアウトラットを作製し、解析を行っています。例えば、GABA合成酵素であるGAD65分子のノックアウトマウスやノックアウトラットを作製・解析した結果、自発性痙攣発作、不安レベルの増加、味覚異常などを観察しました。

一方、代表的な抑制性ニューロンであるGABAニューロンの形態学的特徴や電気生理学、形態学、生化学の各特性を明らかにするために、GABAニューロンを蛍光タンパク質で標識したノックインマウス、トランスジェニックマウス、トランスジェニックラットを作製し解析することで研究を進めています。



マウス胚へのES細胞注入装置。遺伝子改変マウス作製に使用している。

特徴と強み 遺伝子改変動物の提供

GABAニューロンを蛍光タンパク質で標識した遺伝子改変動物などは、国内および国外（アメリカ合衆国、カナダ、イギリス、フランス、ベルギー、スペイン、ドイツ、オーストリア、イタリア、スイス、ハンガリー、スウェーデン、ノルウェー、イスラエル、中華人民共和国、オーストラリア、台湾、香港、大韓民国）の研究者から使用希望があり、提供しました。積極的に共同研究を進めています。

疾患モデル動物の解析

GABAニューロンの発生異常やGABA神経伝達の障害が様々な脳疾患の病態に関与することを我々が作製した遺伝子改変動物を用いて明らかにしました。例えば、ヒトの発達遅延をもたらすLIS1遺伝子の過剰発現が発達時期のGABAニューロンの移動に影響を及ぼすことを明らかにしました（Nat Genet, 2009）。また、GABAニューロンのサブタイプ、パルプアルブミンニューロンにおけるGAD67発現低下が統合



ロータロッドテスト。マウスの協調運動や運動学習を評価するための行動解析装置。

失調症の病態に寄与することを報告しました（Neuropsychopharmacology, 2015）。他に、遺伝性てんかん（Hum Mol Genet. 2013; Epilepsia 2017）、うつ病（Heliyon 2016）、妊娠中のマリファナ摂取（Science, 2007）、胎児性アルコール症候群（J Neurosci, 2009）、小脳失調症（Front Cell Neurosci. 2014）などの疾患について、モデル動物を利用した病態解明に貢献しました。

今後の展開 精神神経疾患の治療薬開発のためのモデル動物作製を目指して

大学院医学系研究科附属生物資源センターを利用して、精神神経疾患（統合失調症、発達障害など）のモデル動物の作製・解析を進めます。このようなモデル動物は疾患の病態解明だけでなく治療薬の開発にも貢献するので、精神神経疾患の治療薬の開発に携わっている共同研究者や企業を探しています。特にノックアウトラットは繰り返し採血できるので、薬剤の血中濃度を評価するのに適しています。

