

課題番号 3

アストロサイトは脳神経回路構築の 臨界期に影響を及ぼすか

[1] 組織

代表者：隈元 拓馬

(公益財団法人 東京都医学総合研究所)

対応者：領家 梨恵

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：なし

研究費：物件費9万3千円，旅費3万7千円

[2] 研究経過

脳発達期におけるアストロサイトの研究は、脳構築原理の正しい理解、さらには脳構築破綻に起因する先天性精神疾患（例：アレクサンダー病など）の原因解明において、近年ますますその重要性を増している。

本共同研究では、神経回路形成臨界期におけるアストロサイトの機能を明らかにするため、アストロサイトの産生を時期特異的に制御できるトランスジェニックマウスを新たに樹立し、共同研究ネットワークを駆使してマイクロからマクロまでのマルチモーダルな解析を行う。これらの解析結果より、発達臨界期の神経回路形成における、アストロサイトの寄与を明らかにすることを目的として研究を行なっている。以下、研究活動状況の概要を記す。

研究の打合わせは主に zoom およびメールで行った。トランスジェニックラット作成のためのプラスミドは、申請者の所属する東京都医学総合研究所にて行なった。並行して、トランスジェニックラット作成を東京大学医科学研究所真下研究室へ依頼し、快諾を得た（新学術・先進モデル生物作成支援の支援に採択）。数回の打ち合わせの後、プラスミド設計を完成し、導入用プラスミド作成、その後東京大学医科学研究所にてラット受精卵へプラスミドを導入し、現在最初の個体が生まれているところである。トランスジェニックラットが出来上がるまで、領家助教の加齢研では、MRI および行動実験設備のセットアップを行なった。初めの条件検討のため、マウスの大脳皮質にアストロサイト特異的に細胞を死滅させる DTA を子宮内エレクトロポレーション法により導入し、その個体の MRI 撮

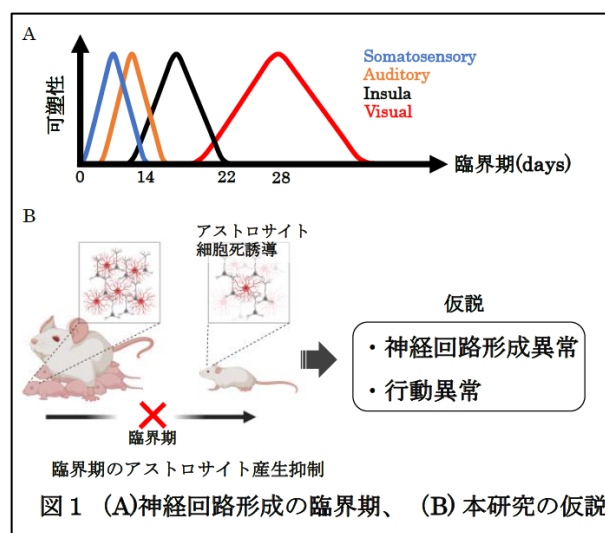


図1 (A)神経回路形成の臨界期、(B)本研究の仮説

像をすることで、条件検討を行なった。対面での研究打ち合わせは、2023年2月1日～2日に、東北大学加齢医学研究所において実施した。その際、MRI室にて取得可能なラット画像について打ち合わせを行った。その後、当研究室の動物行動実験室における行動実験解析について議論し、セットアップの確認をした。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、実際実験に使うトランスジェニックラットを新たに樹立するため、アストロサイト特異的に発現する *Aldh111* プロモーターを使用した *CreER* トランスジーンを作成、および *Cre* 依存的に細胞死を誘導させるために、*Cre* で組み換えを起こし *STOP* 配列を切り離す *Flox* 技術を用いた、*Floxed-DTA* を作成した。これら2つのプラスミドを作成後、東京大学医科学研究所にて、ラット受精卵へインジェクションを行なってもらい、*F0* のトランスジェニックラット個体の産出に成功した。

東北大学加齢医学研究所においては、脳 *ex vivo* サンプルを用いた MRI プロトコルの検討を行った。拡散テンソル画像法 (DTI) を用いて、脳の微細構造の変化を検証するための予備検討を実施した。画像の取得に成功し、目的のラットの脳画像取得を行えることがわかった。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究は、学外研究者との交流が飛躍的に活性化した。共同研究に必須な新規ラット作成およびその個体のマルチモーダルな解析のため、ラット作成には東京大学医科学研究所真下研究室の石田助教、MRI 解析には産総研の釣木澤主任研究員、シナプス間結合などの電気生理学的実験には同志社大学の三木准教授との共同研究へと発展した。次年度以降、トランスジェニックラットが確立できてから本格的な実験に入るが、プレリミナリィなデータを元に、共同研究の一環として、外部助成金も積極的に取得していく予定である。

[4] 成果資料

なし