

1999年1月29日
独立行政法人 理化学研究所

神経回路の選択的可視化に成功

- 脳の構造・機能の解明に新しい道を開く -

理化学研究所（理事長:小林俊一）は、発生工学的手法を用いて、視覚、嗅覚、運動制御などの各機能に関わる神経回路を機能別に可視化する技術の開発に成功した。

脳の構造・機能を研究するためには、ニューロン（神経細胞）がどのようにつながって神経回路を構成しているかを知ることが大前提となる。神経回路の可視化（染色などにより眼に見えるようにすること）はそのための重要な手法であるが、これまでは、神経回路を機能別に可視化することは不可能であった。本技術により、動物の種を問わず様々な神経回路を機能別に選択して可視化することが可能であると考えられ、今後の脳の機能解明研究や脳疾患の解明・治療研究に極めて大きなインパクトを与えるものと期待できる。

本研究の成果の詳細は、平成11年1月29日に発行される *Neuron* 誌（米国）で発表される。

この技術を開発したのは理化学研究所脳科学総合研究センターのシナプス分子機構研究チーム（吉原良浩チームリーダー）。

従来、脳の構造・機能の研究においては、神経回路を可視化するために、小麦から得られる蛋白質の一種（小麦胚芽レクチン:WGA）が使われてきた。WGAを神経回路の起点となるニューロンのそばに注入すると、WGAがニューロンに取り込まれ、取り込まれたWGAの一部はニューロンの内部を移動してそのニューロンにつながっている他のニューロンまで輸送されていく。その後WGAを色素で染めることによりWGAの取り込まれた神経回路を可視化することができる。この手法は、神経系の研究においてその力を発揮してきた。しかしながらこれまでの手法では、注入された近隣のすべてのニューロンへWGAが取り込まれてしまうため、研究対象とする機能に関わる神経回路だけを選択的に可視化することは不可能であった。（図1）

今回、吉原良浩チームリーダーらは、WGAを注入するのではなく、発生工学的手法によりWGAの遺伝子をマウス個体に導入し、研究対象とする機能に関わる神経回路の起点となるニューロン内だけでWGAを生産させる手法を考案した。WGAの遺伝子に、狙ったニューロン内だけで遺伝子を働かせる作用を持つプロモーターという部品を連結し、これをマウスの受精卵に導入して個体にまで育成した。このマウスには、狙ったニューロンだけでなく他のニューロンや組織細胞の全部にWGAの遺伝子が組み込まれているが、プロモーターの作用により、狙ったニューロン内だけで遺伝子が働いてWGAが生産された。生産されたWGAはニューロン内を移動して、このニューロンにつながっている他のニューロンへと輸送されていき、その結果、狙ったニューロンからの神経回路だけを可視化することができた。（図2）

具体例として、小脳において運動機能を担うプルキンエ細胞というニューロンだけで機能する「L7プロモーター」を連結したWGA遺伝子導入マウスでは、プルキン

エ細胞で生産された WGA が小脳核のニューロンを経由して、大脳の視床腹外側核や赤核のニューロンにまで輸送されていることが検出され、プルキンエ細胞から始まる運動系の神経回路を可視化することに成功した。(図 3)

また、同様に嗅覚神経系において、鼻の奥にある嗅細胞というニューロンだけで機能する「OMP プロモーター」を連結した WGA 遺伝子導入マウスでは、嗅細胞で生産された WGA が嗅球という領域内のニューロンを経由して、大脳において嗅覚を司る領域である嗅皮質まで移動していることが検出され、嗅覚神経系の神経回路を可視化することに成功した。(図 4)

本技術は、ある機能に関わる神経回路だけを選択的に可視化することができ、これにより機能毎の神経回路の構造を直接的に解析できる。さらに本技術は哺乳動物の視覚系、ショウジョウバエの視覚系の解析においても応用可能であることを確認しており、動物の種を問わず適用することが可能であると考えられるため、今後の脳の神経回路の構造と機能に関する研究のための強力な手段となることが期待される。

また、脳の疾患や障害による神経回路の異常も視覚的に確認・解析できることが考えられるため、これらの脳の疾患や障害の解明や治療に関する研究にも寄与することが期待される。

なお、この成果は (財) 大阪バイオサイエンス研究所・渡辺恭良 (やすよし) 博士、大阪医科大学・鏡山博行博士、(財) 癌研究会癌研究所・野田哲生博士、大阪大学・岡野栄之 (ひでゆき) 博士、中外製薬 (株)・寺社下 (じしゃげ) 浩一博士らとの共同研究によるものである。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター
シナプス分子機構研究チーム

チームリーダー (薬学博士)

吉原 良浩

Tel : 048-462-1111 ex:7221

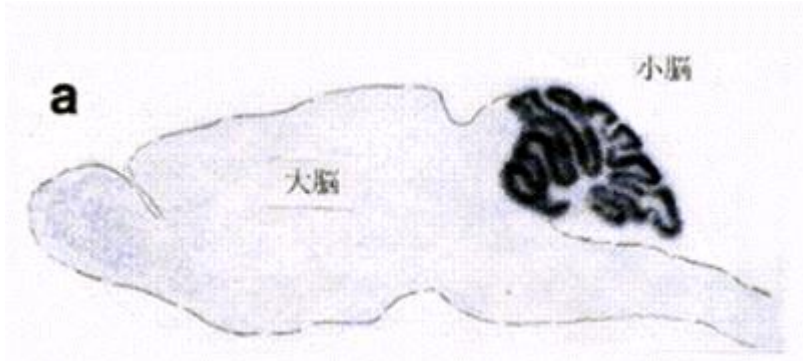
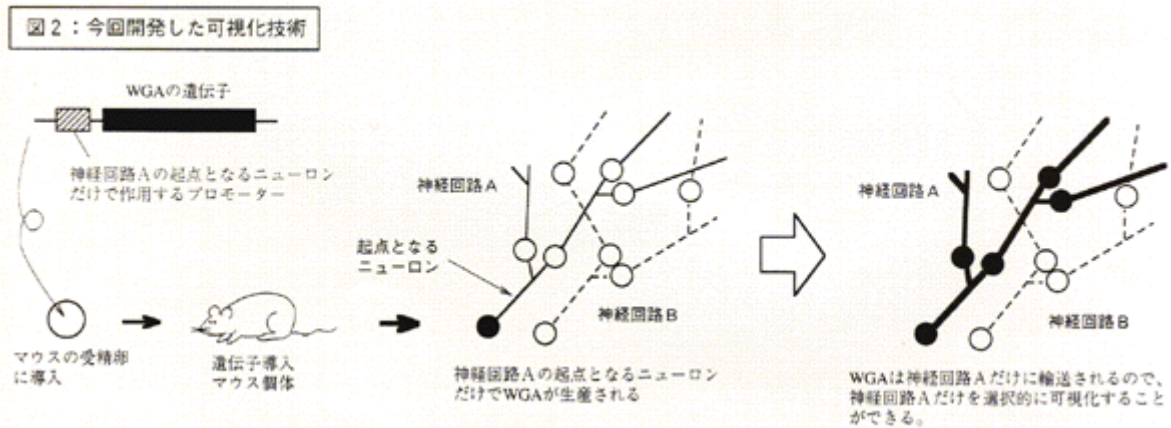
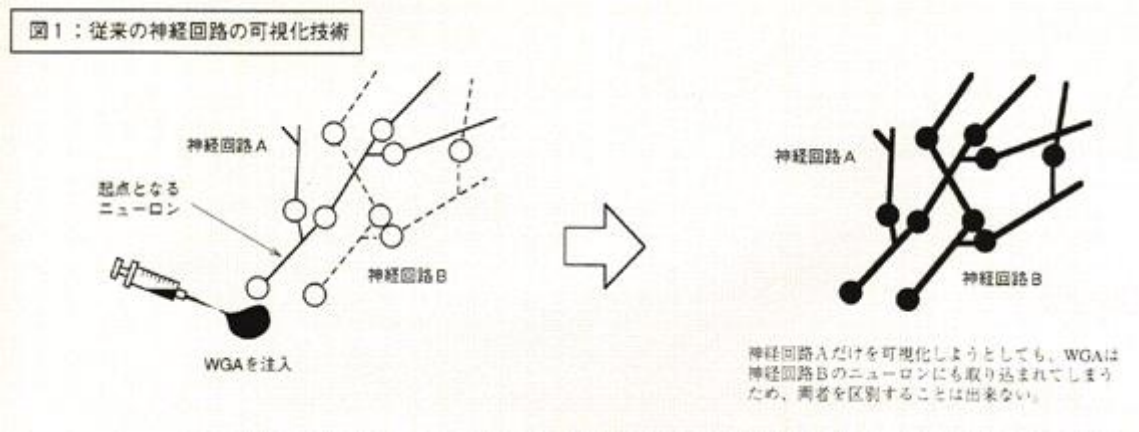
(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室

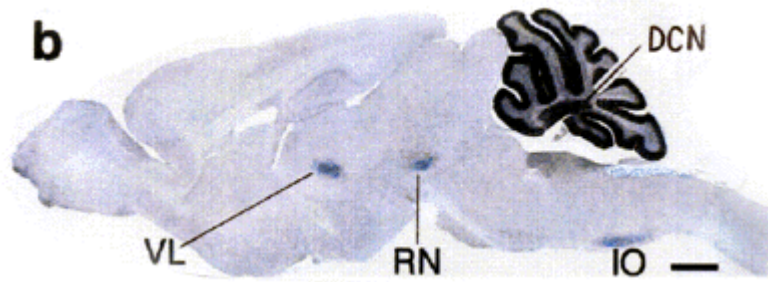
佃、吉垣

Tel : 048-467-9271 / Fax : 048-462-4715

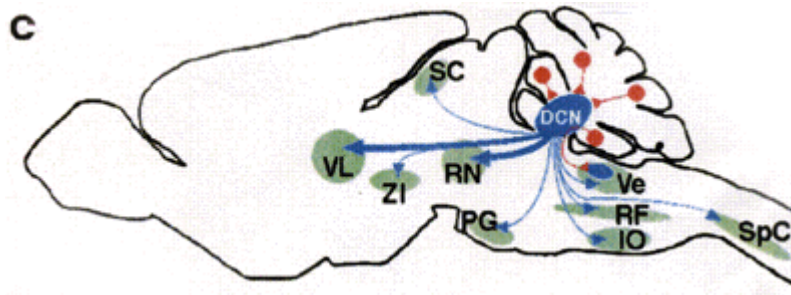
Mail : koho@postman.riken.go.jp



a : WGA が生産されている部位を染めたもの。小脳の表層にあるプルキンエ細胞以外では WGA は生産されていない。



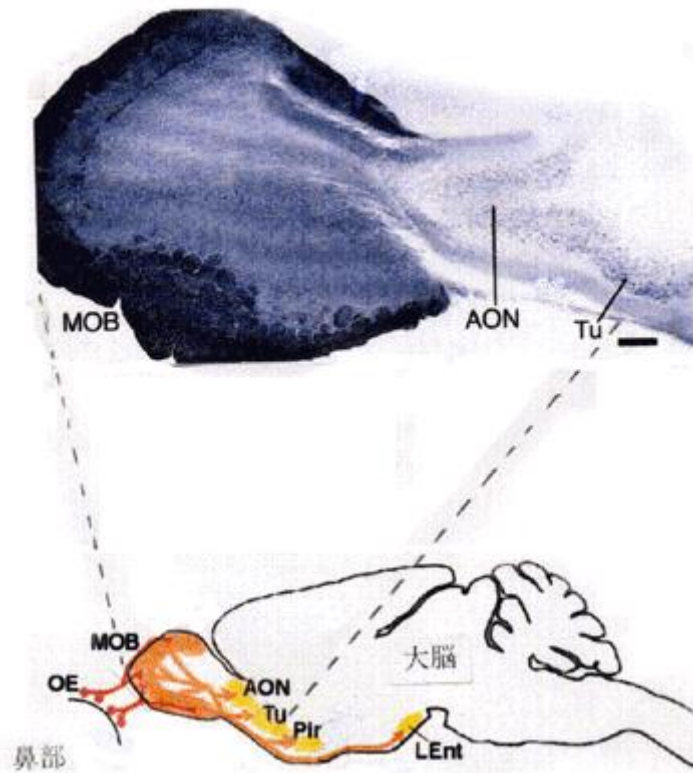
b : WGA 自体を染めたもの。WGA は小脳の表層のプルキンエ細胞 (a で染まっている部分) から小脳中央部にある小脳核 (DCN) を経由して、大脳の視床腹外側核 (VL) や赤核 (RN) にまで輸送されている。



c : 可視化された運動系神経回路の模式図。小脳プルキンエ細胞 (赤) から小脳核 (DCN:青) を経由して大脳の視床腹外側核 (VL) や赤核 (RN) 等 (緑) に至る

図 3 運動系神経回路の可視化

- a : 嗅細胞 (MOB (嗅球) の更に左側の部分:この写真には写っていない) で生産された WGA が嗅球 (MOB) を経由して大脳 (AON から Tu にかけての部分) にまで輸送されている。



- b : 可視化された嗅覚系神経回路の模式図。鼻の奥の嗅上皮 (OE) にある嗅細胞 (赤) から嗅球 (MOB: 橙色) を経由して大脳 (AON、Tu 等: 黄色) に至る。

図 4 嗅覚系神経回路の可視化