

マウスの絶望 動を制御する遺伝 を発

【ポイント】

1. マウスの絶望 動（諦め）を制御する遺伝 （Usp46）を発 した。
2. Usp46 は脱ユビキチン化酵素をコードしている。
3. Usp46 は GABA の作 に影響する。

【要約】

名古屋 学 学院 命農学研究科の海^{えびはらしずふみ}原史樹^{とみだしげる}教授及び富^{とみだしげる}滋（ 学院 、現愛知県 障害者コロニー発達障害研究所 研究員）らの研究グループは、名城 学薬学部（鍋島俊隆教授、間宮隆吉助教、丹 美苗研究員）、東京都 総合研究所（崎敏彦グループリーダー、三浦正 研究員、増 正雄研究員）理化学研究所バイオリソースセンター（阿部訓也チームリーダー）、ジャパン精神薬理研究所（ 勉所 ）との共同研究で、マウスの“ 動的絶望”を制御する遺伝 を特定することに成功しました。“ 動的絶望”とは、逃避不可能な状況（槽の中で泳がせたり、尾を固定してぶら下げたりする）で、 定の時間逃避動をさせると、途中で逃避を諦めて無動状態になることを います。これらの 動テストは、抗うつ薬の反応性を調べるために古くから利 されているもので、抗うつ薬投与により無動状態になる時間（諦めの時間）が短縮します。この遺伝 は、タンパク質の分解に関わるユビキチン¹をタンパク質から外す、脱ユビキチン化酵素をコードしており、抑制性神経伝達物質である GABA²の働きに影響するものです。

本研究成果は、2009年5 月24 日18時（英国時間）に Nature Genetics の Article としてオンライン版で発表されます。

【背景】

最近の厚生労働省の調査によりますと、成人の15人に1人はこれまでの
でうつ病を経験しているとあります。うつ病は「心の邪」と呼ばれるほど
身近な病気となり、年間3万人を越す自殺との関連が指摘されています。年齢
化の進みやリストラなどのストレス社会の中で、うつ病を始めとする気分障害
は益々増加する傾向にあり、早急に解決すべき社会問題となっています。うつ
病や躁病などの気分障害の発症には遺伝要因が関与しており、その原因遺伝
を特定するために患者家系の連鎖解析などを進めた研究がなされていますが、
遺伝子効果の弱い複数の遺伝子が関与しているために病因遺伝子の特定は難航
しています。そのため、モデル動物を用いたアプローチが有効な方法の一つと
して考えられています。モデル動物は、糖尿病などヒトの疾患の成因や治療法
の開発に利用され成果を挙げていますが、最近の分子生物学の発展と動物行動
評価法の開発により気分障害などの“ヒトの心”にかかわる精神疾患の研究にも
動物をモデルとして利用することが可能となってきました。

【研究内容】

名古屋大学で育成した近交系マウス³CSは、概日リズム⁴や睡眠に異常があら
われます。睡眠や概日リズムの異常はヒトの精神疾患と密接な関わりを持つこと
が古くから知られているため、CSマウスが精神疾患のモデルマウスとして有益
と考えられました。そこでまず、情動性(不安)、活動性、記憶など様々な行動
特性を調べ、動物モデルとしてのCSマウスの有用性を評価しました。その結果、
抗うつ薬の反応性を調べるテストとして古くから行われている強制泳や尾
懸垂テストにおいてCSマウスが顕著な異常を示すことを発見しました。強制
泳テストや尾懸垂テストは、それぞれ、マウスを水槽の中で短時間泳がせたり、
尾を固定してぶら下げたりして行動を評価するものです。これらのテストを
行うと、逃避行動が現れますが、しばらくすると逃避を放棄して無動状態(行動
的絶望)になります。この無動状態に陥った時間がヒトにおけるうつ状態の程

度を反映するとされており、抗うつ薬を評価する1つのパラメーターとなっています。CSマウスでは、これらのテストをしてもほとんど無動状態をしませんでした。そこで、この無動に影響する遺伝子を特定することを目的として、遺伝解析を行いました。その結果、第5および第4染色体に責任遺伝子が存在することが分かりました。そのうちの1つの第5染色体上の責任遺伝子を明らかにするために、責任遺伝子近辺の染色体領域を様々なサイズで含み、それら以外の染色体領域は全て正常なマウスと同様の遺伝子組成を持つ17系統のマウス（コンジェニックマウスと呼ぶ）を育成し、正常マウスとコンジェニックマウスを比較することにより原因染色体領域を可能な限り絞り込みました。絞り込んだ領域には4個の遺伝子が存在していましたが、そのうちの1つの遺伝子Usp46 (Ubiquitin specific peptidase 46)に3塩基置換（リシンをコード）の突然変異を突き付けました。突然変異がなかったからといって、この遺伝子が責任遺伝子と断定することは出来ません。そこで、正常なUsp46遺伝子を突然変異マウスに遺伝子導入したマウスを作製し、証明実験を行いました。その結果、遺伝子導入マウスでは強制泳及び尾懸垂テストいずれにおいても、無動時間が正常なレベルに回復しました。これらの結果から、Usp46がマウスの無動化を制御する遺伝子であると断定することが出来ました。

次に、Usp46が強制泳や尾懸垂運動以外にどのような運動に影響を及ぼすかを調べたところ、巣作りの低下、抗うつ薬の反応性の低下、GABA作動薬であるムシモール作りの低下、さらに、GABA合成酵素であるGAD67の海馬⁵での減少が認められました。これらの異常は全て正常なUsp46を導入することにより回復しました。以て抗うつ薬

を減少させますが、ヒトの統合失調症、双極性障害、閉症などでも、同様に GAD67 が減少することが知られています。また、脱ユビキチン化酵素は、様々な体機能を制御していると考えられますが、その詳細についてはほとんど分かっていません。従って、本研究の成果は脱ユビキチン化酵素の生理機能の解明に貢献できるものと思われます。

【 語説明】

(1) ユビキチン : 76 個のアミノ酸からなるタンパク質で、標的タンパク質の修飾に用いられ、標的タンパク質を分解に導く印として作 する。

(2) GABA : 神経伝達物質の つで、抑制性伝達物質として働く。

(3) 近交系マウス : 全ての遺伝 座がホモ接合体になった個体群で、兄妹交配を 20 世代以上繰り返して育成する。ある近交系の全ての個体は同 の遺伝組成を持つ。

(4) 概 リズム : 約 24 時間の周期を す内因性のリズム。体内時計により制御される。

(5) 海 : 脳の 領域。ツツノオトシゴに似た形をしているのでこう呼ばれる。記憶に関連する領域。

【 論 名】

Usp46 is a quantitative trait gene regulating mouse immobile behavior in the tail suspension and forced swimming tests

Shigeru Tomida, Takayoshi Mamiya, Hirotake Sakamaki, Masami Miura, Toshihiko Aosaki, Masao Masuda, Minae Niwa, Tsutomu Kameyama, Junya Kobayashi, Yuka Iwaki, Saki Imai, Akira Ishikawa,

【説明図】

CS マウスはほとんど無動化しない。

B6 は正常な C57BL/6J マウス、1053 は CS マウスの Usp46 遺伝子を持つコンジェニックマウス。1053 が CS よりも無動時間長いのは、CS が Usp46 以外にも無動時間を短くする遺伝子を持つため。縦軸は無動時間（秒 / 6 分）。TST : 尾懸垂テスト、FST : 強制泳テスト。

左図 : 声余 へ海ボ > 芮説* 賊ノ啾 トヒ

上の写真は、GABA 合成酵素である GAD67 の発現を免疫組織化学法により染めたもの。海馬の領域を調べる。B/B, C/C はそれぞれ、C57BL/6J, CS の Usp46 遺伝子をホモ型で持つマウス。C/C tg は、CS ホモ型の遺伝子に C57BL/6J の Usp46 を遺伝子導入したマウス。下の図は、GAD67 陽性細胞の少ない C/C マウスの発現が、遺伝子導入により回復することを調べる。

左図 : Nature Genetics 41, 688 - 695 (2009)より。