

研究課題別研究評価

1. 研究課題名： 野生マウスの体内回路網形態と行動

2. 研究者名： 小出 剛

3. 研究のねらい：

遺伝的に異なった動物が示す多様な行動パターンを制御する遺伝的プログラミングは、いったいどのようなものであろうか。全ての個体が同じ数の遺伝子を有し、遺伝子構造の違いもそれほどないとすると、行動の違いをもたらす遺伝的多型は非常に微妙なものであると考えられる。このような行動の違いをもたらす遺伝子多型を明らかにすることによって、遺伝子の機能を多様性に結びつくものとして理解していくことをねらいとする。

4. 研究結果及び自己評価：

研究結果

1) マイクロサテライトマーカー多型の解析

一連の野生由来マウス系統を遺伝的解析に利用するために、マイクロサテライトマーカーの多型解析を行った。約300遺伝子座について、11系統のマウス間での多型を調べたところ、実験用系統間では予想されたように多型頻度は低いが、野生由来系統を比較すると、系統間での多型頻度は顕著に高く、多くのマーカーが遺伝的解析に使用できることがわかった(論文1)。

2) 各系統の行動特性の解析

一連の野生由来マウス系統に関して、7種類の行動テストを用いて系統ごとの行動パターンを解析した。いずれの行動テストにおいても、今後の遺伝的解析に有効に利用できるような大きな行動パターンの差が検出された(論文1、2)。

3) 自発運動性の遺伝学的解析

自発運動性の高い系統としてKJR、低活動性系統としてBLG2を選抜後、交配し、自発運動性に関する遺伝子の連鎖解析を行った。376個体の解析の結果、第3番染色体遠位部位に自発運動性に関わる遺伝子の一つが存在することが明らかとなった(論文準備中)。

4) 受動的回避行動の遺伝的マッピング

受動的回避行動テストで高い回避能力を示す系統としてC57BL/6、低い回避能力を示す系統としてBLG2を選抜後、交配し、受動的回避行動に関する遺伝子の連鎖解析を行った。282個体の解析の結果、第18番染色体上に受動的回避行動の差に関わる遺伝子の一つが存在することが示唆された。

以上のように、本研究により野生由来マウス系統が有する遺伝的多様性が明らかとなり、様々な分野での研究に有用な遺伝資源であることが示された。更に、自然界でみられる多様な行動に関わる遺伝子を、野生由来マウス系統を用いた遺伝的解析により遺伝子座の特定まで行うことに成功した。

自己評価

1)と2)の研究を通して世界的にもユニークな野生由来マウス系統を様々な分野での研究に利用するための基盤情報を整備することができた。更に、3)と4)に示したように、行動に関わる遺伝子を

探索するという意味において、遺伝子座の特定まで行うことに成功した。行動遺伝学は特に国内では全く研究がなされていない状況であったが、本研究により世界的にも独自性の高いユニークな研究を展開することができたと考えている。更に国内での行動遺伝学の先駆的な研究になったと自負している。

3) に示したように、マウス自発運動性に関わる遺伝子座を狭い領域に絞り込むことに成功し、現在候補遺伝子の探索、解析を進めているところである。特に、Rabggtb という小胞のエンドサイトーシスに関わる遺伝子が候補遺伝子として見いだされ、その遺伝子内に系統間での多型も見いだされている。結果的には、当初の狙いであった行動に関わる遺伝子を解明しその遺伝子のネットワークを明らかにしていくまでには一歩及ばなかった。連鎖解析のためのマウス交配と解析に研究期間の大半を費やした事が大きな原因であるが、もう少し連鎖解析を高速化するなどの新技術開発ができなかったことが悔やまれる。全体的にみると、やはり遺伝子の解明に到達できなかったことで、成果が不十分だと判断されると思うが、今後数年の間に成果が更にあがる研究を展開したいと考えている。

5. 領域総括の見解

マウスの行動パターンを規定する遺伝子の特定という野心的なプロジェクトであったが、やはり現実にはきびしく当初の目的は達せられなかった。しかし、2つのマウス系統についてマイクロサテライトマーカーの多型解析から、ある範囲の染色体部位に自発運動性に関与する遺伝子が存在することが示唆された。その遺伝子同定から新しい切り口が開けることが期待される。わずか3年でできると思われなかったが、本プロジェクトのようにたとえ失敗してもチャレンジしてみるというひとつの例であろう。

6. 主な論文等

1) Koide, T., Moriwaki, K., Ikeda, K., Niki, H. and Shiroishi, T.: Multi-phenotype behavioral characterization of inbred strains derived from wild stocks of *Mus musculus*. *Mammalian Genome* 11, 664-670, 2000 (主要論文)

2) Furuse, T., Blizard, D. A., Moriwaki, K., Miura, Y., Yagasaki, K., Shiroishi, T., Koide, T.: Genetic diversity underlying capsaicin intake in the Mishima battery of mouse strains. *Brain Research Bulletin* (special issue) in press.