

機関番号：12301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21700427

研究課題名（和文）扁桃体神経回路におけるGABA作動性ニューロンの役割

研究課題名（英文）Roles of GABAergic neurons in amygdaloid neuronal circuits.

研究代表者

三輪 秀樹 (MIWA HIDEKI)

群馬大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：80468488

研究成果の概要（和文）：GABA 作動性ニューロンを蛍光タンパク質 Venus で標識したトランスジェニックマウス（VGAT-Venus マウス）を用いて、扁桃体の GABA 作動性ニューロンの空間配置、化学マーカー、形態の解析を行った。

研究成果の概要（英文）：Using vesicular GABA transporter (VGAT)-Venus transgenic mice, in which GABAergic neurons are labeled with the Venus fluorescent protein, the immunohistochemical and morphological characterizations of GABAergic neurons in the amygdala was performed.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：神経生理学

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経・筋肉生理学

キーワード：扁桃体、GABA 作動性ニューロン、情動、BAC トランスジェニックマウス、パルブアルブミン

1. 研究開始当初の背景

GABA 作動性ニューロンは、グルタミン酸作動性ニューロンと比較すると、その形態、空間配置、結合様式、電気生理学的特性ははるかに多様であり、解析ツールの不足からその詳細な機能は不明な点が多い。扁桃体 GABA 作動性ニューロンの空間配置、シナプス結合様

式、化学マーカー、形態、電気生理学的特性など網羅的かつ包括的解析は行われておらず扁桃体 GABA 作動性ニューロンの特性については不明な点が多かった。

2. 研究の目的

扁桃体における GABA を介する神経伝達の役

割を解明するために、VGAT (VGAT:小胞型 GABA トランスポーター) プロモータ下で黄色蛍光タンパク質 Venus を発現するトランスジェニックマウス (VGAT-Venus マウス) を利用する。GABA 作動性ニューロンを Venus で標識できるというこのきわめて強力な研究ツールとして活用し、扁桃体の GABA 作動性ニューロンについて空間配置、結合様式、化学マーカー、形態、電気生理学的特性などの解析を行い、「扁桃体 GABA 作動性ニューロンの研究基盤を形成する」ことを最終目標とした。

3. 研究の方法

- ① 扁桃体 GABA 作動性ニューロンのサブタイプの分類を行うために、VGAT-Venus マウスを利用して、GABA 作動性ニューロンの代表的な化学マーカーであるカルシウム結合タンパク質 (パルブアルブミン (PV)、カルレチニン (CR)、カルビンジン (CB)) の分布を解析するため、組織学的解析を行った。
- ② 扁桃体 GABA 作動性ニューロンのサブクラスのうち、PV 陽性ニューロンの扁桃体での役割を解明するために、PV-Cre

マウスと VGAT-flox マウスを掛け合わせることで、PV 陽性 GABA 作動性ニューロン特異的に VGAT が欠損する遺伝子改変マウスを作製し、解析を行った。

4. 研究成果

- ① PV、CR、CB 陽性ニューロンは、扁桃体外側核に観察されたが、介在核には観察されなかった。以上の結果から、異なる特性をもつ GABA 作動性ニューロンが扁桃体の各亜核に局在し、扁桃体による情動機能の独自の調節を行っていることが示唆された。
- ② PV 陽性 GABA 作動性ニューロン特異的に VGAT が欠損する遺伝子改変マウスを作製した。その結果、コントロールマウス (VGAT flox/flox) と比較すると、ミュータントマウス (PV-Cre/+; VGAT flox/flox) は生後 7 日目から体重の減少が生じ、生後 14 日目に痙攣を呈し、死亡した。したがって、この遺伝子改変マウスでは成体期での扁桃体での PV 陽性の GABA 作動性ニューロンの役割は明らかにならなかったため、今後別の手段を用いて、PV 陽性 GABA 作動性ニューロ

ンのみならず他のサブクラスの GABA 作動性ニューロンの扁桃体での機能について解析する予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件) (すべて査読あり)

- ① Kobayashi K, Miwa H, Yasui M. Inflammatory mediators weaken the amniotic membrane barrier through disruption of tight junctions. *J. Physiol. (Lond.)* 588: 4859-4869, 2010.
- ② Tatsumi K, Tsuji S, Miwa H, Morisaku T, Nuriya M, Orihara M, Kaneko K, Okano H, Yasui M. Drosophila big brain does not act as a water channel, but mediates cell adhesion. *FEBS Lett.* 583: 2077-2082, 2009 .

[学会発表] (計 6 件)

- ① 三輪秀樹、アデノシン A1 受容体による NMDA 受容体機能調節、2011. 3. 22、第 84 回日本薬理学会年会、パシフィコ横浜 (神奈川県)
- ② 三輪秀樹、張月、柳川右千夫、GABA 量子放出における小胞型 GABA トランスポ

ーターの役割、Neuro2010、2010. 9. 2、神戸コンベンションセンター (兵庫県)

- ③ 藤枝智美、朽名夏磨、上野正義、門間和音、三輪秀樹、白尾智明、馳澤盛一郎、渡邊俊樹、関野祐子、マウス扁桃体外側核の GABA_B 受容体由来過分極性応答の膜電位イメージング法を用いた解析、Neuro2010、2010. 9. 2、神戸コンベンションセンター (兵庫県)
- ④ 田附千絵子、三輪秀樹、松井稔、渡部文子、真鍋俊也、扁桃体外側核におけるシナプス伝達のコリン作動性抑制、第 87 回日本生理学会大会、2010. 5. 20、盛岡市民文化ホールおよびいわて県民情報交流センター (岩手県)
- ⑤ 田附千絵子、三輪秀樹、松井稔、渡部文子、真鍋俊也、扁桃体外側核におけるシナプス伝達のコリン作動性抑制、第 32 回日本神経科学大会 (Neuro2009)、2009. 9. 17、名古屋国際会議場 (愛知県)
- ⑥ 三輪秀樹、関野祐子、柳川右千夫、海馬

CA1 領域におけるアデノシン A1 受容体
によるグルタミン酸受容体を介するシ
ナプス後応答の修飾、第 32 回日本神経
科学大会 (Neuro2009)、2009. 9. 16、名
古屋国際会議場 (愛知県)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三輪 秀樹 (MIWA HIDEKI)

群馬大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：80468488