

30E03-am02

神経組織特異的 MKK7 欠損マウスの解析

○岩月 麻美子¹, 山崎 世和¹, 仁科 博史¹ (¹東京医歯大難研)

【目的】当研究室では、ストレス応答性キナーゼ MKK7 を神経幹細胞特異的に欠損させたノックアウトマウス (*Mkk7^{fllox/fllox} Nestin-Cre* マウス) を作出し、発生過程で脳室の拡大、脳梁の低形成、軸索伸長異常が起こること、生後直後に致死となることを報告している (*J. Neurosci*, 2011)。しかしながら、これら表現型の細胞および分子レベルのメカニズムは不明である。本研究では細胞および分子レベルのメカニズムの解明を目的とした。

【方法】胎生 (E) 14.5~18.5 日の *Mkk7^{fllox/fllox} Nestin-Cre* マウス脳・脊髄を用いて、*in situ* hybridization、電気顕微鏡による組織学的解析を行った。また、Western blot、DNA アレイ、RT-PCR 法により分子レベルの解析を行った。

【結果および考察】最近、MKK7 を介するシグナル系が興奮性/抑制性神経への分化に関わるという報告がなされた。そこで、E18.5 の脊髄を用いて *in situ* hybridization で検討した。その結果、抑制性神経のマーカ-*gad1* と興奮性神経のマーカ-*vglut2* の発現には変化を認めなかった。これまでの実験で、E16.5・E18.5 の皮質において免疫染色を行い、分化マーカ-*Brn2*、*Stab2*、*Ctup2*、*FoxP2*、*Tbr2* で発現を確認したが、分化の異常は認めなかった。これらの結果から、このマウスでは神経分化の異常は起こっていないと考えられる。一方、電子顕微鏡を用いた細胞内小器官の解析により、E18.5 の皮質、線条体、脳幹において、軸索やミトコンドリアの形態異常に加え、オートファジー小胞の顕著な増加を見出した。現在、DNA アレイを用いた原因遺伝子の探索と、オートファジー亢進の分子メカニズムの解析を行っている。