

平成26年度 CBIR 共同研究報告書

1. 研究課題名 ノックインマウスモデルを用いた PARK17 の発症機構解明

2. 研究代表者

研究代表者名	所属分野名	職名
フリカ ^ナ ヨコタ カナリ 横田 隆徳	脳神経病態学分野	教授

3. 研究分担者(所属研究機関名については、研究代表者の所属研究機関と異なる場合のみ記入すること。)

研究分担者名	所属分野名	職名
フリカ ^ナ リサケ ケイ 渡瀬 啓	脳統合機能研究センター	准教授
フリカ ^ナ		
フリカ ^ナ		
フリカ ^ナ		
フリカ ^ナ		

4. 研究実績の概要

下欄には、当該年度に実施した研究の成果について、その具体的内容、意義、重要性等を、600字～800字で、できるだけ分かりやすく記述すること。

(1)Vps35 ノックアウト(KO)/ノックイン(KI)複合ヘテロ接合体マウスの作製と解析
家族性パーキンソン病PARK17のVPS35 D620N変異の発症機構を解明するため、ヘテロDell1マウス(Vps35遺伝子エクソン15に1塩基の欠失を有する)とヘテロKIマウスの交配を行ない、KIアレルがホモDell1マウスで認められる胎性致死の表現型をレスキューできるかどうか検討したところ、得られた複合ヘテロ接合体マウスのうちの一部が発達早期(P3-P21)に死に至ることが判明した。

(2)Vps35 KIマウスの多面的解析
KIマウスを病理学的・行動学的に解析では、明らかな神経変性や運動症状などは生後70週まで認められず脳内での α シヌクレインの蓄積やオートファジーの異常も認められなかった。また神経化学的な解析でホモKIマウス線条体組織でのドパミン及びその代謝産物のHPLC解析では明らかな異常は認められなかったが、in vivo microdialysis法により、120mMKCl刺激に対するドパミン放出能の検討を行ったところホモKIマウスでは野生型に比べて、有意にドパミン放出能が低下していた。

以上の結果は、VPS35疾患変異が何らかのpartial loss of functionの機構を介して、ドパミン放出能の低下を惹起することを示唆し、PARK17患者では年齢依存的な黒質線条体ドパミン系の変化も加わって最終的に疾患の発症につながる可能性が考えられた。

(裏面に続く)

5.研究発表

〔雑誌論文〕 計（ 0 ）件 うち査読付論文 計（ 0 ）件

著 者 名	論 文 標 題			
雑 誌 名	査読の有無	巻	発 行 年	最初と最後の頁

著 者 名	論 文 標 題			
雑 誌 名	査読の有無	巻	発 行 年	最初と最後の頁

著 者 名	論 文 標 題			
雑 誌 名	査読の有無	巻	発 行 年	最初と最後の頁

〔学会発表〕 計（ 1 ）件 うち招待講演 計（ 0 ）件

発 表 者 名	発 表 標 題		
Ishizu N, Hebisawa A, et al.	Analysis of Vps35 D620N knock-in mice		
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所	
第39回日本神経科学大会	H28. 7. 20 (予定)	パシフィコ横浜	

〔図 書〕 計（ 0 ）件

著 者 名	出 版 社		
書 名			総ページ数

12. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

〔出 願〕 計（ 0 ）件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別

〔取 得〕 計（ 0 ）件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別