

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		レンチウイルスベクターを用いた ROR α 欠損 Staggerer マウスの機能回復			
研究テーマ (欧文) AZ		Lentiviral vector-mediated rescue of motor behavior in ROR α -mutated <i>Staggerer</i> mice			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓) ヒライ	名) ヒロカズ	研究期間 B	2007 ~ 2009 年
	漢字 CB	平井	宏和	報告年度 YR	2009 年
	ローマ字 CZ	Hirai	Hirokazu	研究機関名	群馬大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		群馬大学大学院医学系研究科・教授			
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。) <i>Staggerer</i> マウスは小脳に大きな異常をもつ自然発生の運動失調マウスである。<i>Staggerer</i> マウスは転写因子である RORαに異常があり、RORαを豊富に発現する小脳プルキンエ細胞の著しい発育異常が見られる。このマウスは生後 25 日以内に死亡することが多いため、成熟後(生後 21 日以降)にレンチウイルスベクターを用いて RORαを発現させても、機能回復する前に死亡するため実験が困難であった。また幼弱期にレンチウイルスベクターを接種した場合も、成熟する前に死亡することがほとんどで上手く行かなかった。 そこで <i>Staggerer</i> マウスと同様の自然発生の運動失調マウスである hotfoot5J マウスを用いて実験を行った。その結果、生後 6 日の hotfoot5J マウスに欠損している $\delta 2$ 遺伝子を発現させたところ、運動失調の大きな回復が認められた(Neurobiol. Dis. に論文発表)。さらに $\delta 2$ たんぱく質のどの部分が $\delta 2$ の機能発現に重要なのかを検討した結果、細胞外 N 末端ドメインと細胞内の C 末端ドメインがあれば、アミノ酸リガンド結合 S1S2 ドメインとイオンチャネルドメインがなくても十分機能を果たすことが明らかになった(Eur. J. Neurosci. に論文発表)。 <i>Staggerer</i> マウスについては、いろいろな検討を行った結果、生後 30 日以降も生存させることができるようになってきた。そこで、改めて実験をスタートさせた。<i>Staggerer</i> マウスについては、まずどのような機能が障害されているのかを電気生理学的に検討し、プルキンエ細胞へのシナプス伝達に関して最近、新しい知見を得たため、現在、論文を作成中である。またレスキュー実験についても実験を進めているところである。					
キーワード FA	小脳	可塑性	運動失調	プルキンエ細胞	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）										
雑誌	論文標題 ^{GB}	Lentiviral vector-mediated rescue of motor behavior in spontaneously occurring hereditary ataxic mice.								
	著者名 ^{GA}	飯塚朗 他7名	雑誌名 ^{GC}	Neurobiology of Disease						
	ページ ^{GF}	457 ~ 465	発行年 ^{GE}	2	0	0	9	巻号 ^{GD}	35(3)	
雑誌	論文標題 ^{GB}	Rescue of abnormal phenotypes in delta2 glutamate receptor-deficient mice by the extracellular N-terminal and intracellular C-terminal domains of the delta2 glutamate receptor.								
	著者名 ^{GA}	寅嶋崇 他9名	雑誌名 ^{GC}	European Journal of Neuroscience						
	ページ ^{GF}	355 ~ 365	発行年 ^{GE}	2	0	0	9	巻号 ^{GD}	30(3)	
雑誌	論文標題 ^{GB}									
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}							
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}		
図書	著者名 ^{HA}									
	書名 ^{HC}									
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}		
図書	著者名 ^{HA}									
	書名 ^{HC}									
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}		

欧文概要^{EZ}

Hotfoot5J mice are spontaneously occurring ataxic mice that lack delta2 glutamate receptor (GluRdelta2) protein in cerebellar Purkinje cells. Here we aimed to rescue the ataxic phenotype of hotfoot5J mice by lentiviral vector-mediated expression of recombinant GluRdelta2 in Purkinje cells. Lentiviral vectors expressing GluRdelta2 were injected into the cerebellar cortex of hotfoot5J mice 6 or 7 days after birth, and the effects were studied on postnatal day 30. The motor behavior of hotfoot5J mice treated with vectors expressing GluRdelta2 was markedly rescued, whereas the ataxia of hotfoot5J mice treated with vectors expressing GFP was comparable to that of non-injected hotfoot5J littermates. Furthermore, the impaired release probability of glutamate from parallel fiber terminals and the failure of developmental elimination of surplus climbing fibers from Purkinje cells in hotfoot5J mice were completely rescued by GluRdelta2 expression. These results indicate the therapeutic potential of viral vector-based gene therapy for hereditary cerebellar ataxia and other neuronal disorders.