助成番号　210801

５－２

研 究 成 果 報 告 書

研究テーマ（和文）	ヒト特異的な遺伝的変異をグリア細胞に導入した遺伝子改変マウスの脳機能の解析		
研究テーマ（英文）	Analysis of brain functions in a transgenic mouse line with human-specific genetic variants introduced into a glial cell.		
研究期間	２０２１年 ～ ２０２２ 年	研究機関名	お茶の水女子大学

研究代表者	氏名	（漢字）	毛内　拡
		（カタカナ）	モウナイ　ヒロム
		（英文）	Hiromu Monai
	所属機関・職名		お茶の水女子大学　基幹研究院自然科学系・助教
共同研究者 ＊２名をこえる場合は、【別紙追加用紙】（P3）に３人目以降を追記してください。	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		
	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		

概要（600 字～800 字程度にまとめてください。）

グリア細胞の一種であるアストロサイトは、ノルアドレナリン等の神経伝達物質の受容体を豊富に発現し、細胞外カリウム濃度を調節したり、神経伝達物質を再び取り込んだりして、脳内の情報伝達の環境を整えている。その受容体の一つであるアルファ 1 型アドレナリン受容体（ADRA1A）は、注意、痛み、気分などさまざまな精神機能に関与していることが報告されており、健康な脳機能の理解とともに、関連する病態解明の新たな標的となる可能性がある。これまでに私たちは、ADRA1A が記憶や学習の基盤であるシナプス可塑性に寄与していることを明らかにしてきた（Monai et al., 2016, Nat. Commun.）。また分子進化遺伝学的な網羅的な解析により、ADRA1A 遺伝子がヒト特異的な 3 つの isoform を持ち、これらが正の自然選択を受けることを明らかにした（未発表）。実際に、私たちは 3 つの isoform のうちの 1 つがヒトの脳で発現していることを確認した。しかしこの ADRA1A の isoform の生理学的意義は未だ不明である。それを明らかにするため、私たちはヒトグリア繊維性タンパク質（hGFAP）プロモーターの制御下でヒト特異的な ADRA1A isoform の 1 つを発現する遺伝子を導入した遺伝子改変マウスを作製した。マウスを用いて本研究では、ADRA1A のヒト特異的な isoform が、マウスの学習行動やストレス関連行動などの表現型・中間表現型に及ぼす影響を調べる。現在、遺伝子改変マウスの行動量が増加傾向にあることが明らかになってきている。今後、新奇物体認識試験や尾懸垂試験といった、ADRA1A が関わる行動や精神機能を定量的に計測可能な実験を行う。

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	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	

英文抄録（100 語～200 語程度にまとめてください。）

Astrocytes, a type of glial cell, exhibit an abundant expression of G-protein coupled receptors for neurotransmitters such as noradrenaline. They play a key role in regulating IP3/Ca2+ signaling that relates to controlling extracellular potassium levels and reuptake neurotransmitters, thereby maintaining the optimal conditions for information transmission in the brain. It is worth mentioning that one of such receptors, the alpha-1 adrenergic receptor (ADRA1A), has been implicated in several cognitive functions, such as attention, pain, and mood regulation. ADRA1A holds great potential as a novel target for comprehending both healthy brain function and associated pathological conditions. Our previous work demonstrated that ADRA1A in astrocytes plays a crucial role in synaptic plasticity, which constitutes the foundation of memory and learning (Monai et al., 2016, Nat. Commun.). Additionally, a thorough molecular evolutionary genetic analysis unveiled the presence of three human-specific isoforms of the ADRA1A gene, which have undergone positive natural selection (unpublished data). Indeed, we have confirmed the expression of one of the three isoforms in the human brain. In order to clarify the unidentified physiological relevance, we generated transgenic mice that express one of the human-specific ADRA1A isoforms, regulated by the human glial fibrillary protein (hGFAP) promoter. This study aims to explore the impact of the human-specific isoform of ADRA1A on the phenotypes and intermediate phenotypes, including learning and stress-related behaviors, in these genetically modified mice. At present, it is evident that transgenic mice demonstrate a heightened level of behavioral activity. In the near future, we plan to conduct experiments such as novel object recognition tests and tail suspension tests to quantitatively assess the behavioral and cognitive functions associated with ADRA1A.