

別紙 4

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

主 論 文 の 要 旨

論文題目 Molecular basis for developmental acquisition of
unique firing properties of zebrafish Mauthner cells
(ゼブラフィッシュ・マウスナー細胞が特異的発火特性を獲得する分子基盤)

氏 名 渡 邊 貴 樹

論 文 内 容 の 要 旨

脳を構成する神経細胞（ニューロン）は活動電位と呼ばれる悉無的なデジタル信号を出力する。活動電位は脱分極入力が増加したときに発生し、軸索を伝って遠くにある他のニューロンに情報を伝える役割を持つ。この情報伝達に加え、それぞれのニューロンは働きに応じて固有の発火特性を持ち、同じ入力に対しても活動電位の出力パターンを変えることで個別に情報処理をしていることが知られている。ニューロンはどのように異なる発火特性を獲得するのだろうか。またどのような分子がそのような多様性を作り出すのだろうか。著者は、脊椎動物のモデル生物である小型魚類・ゼブラフィッシュの後脳に存在する網様体脊髄路(RS)ニューロン群の一つであるマウスナー(M)細胞とその相同ニューロンの MiD2/3cm に着目した。これらのニューロン群は後脳分節毎に同じ時期に生まれ、形態学的に相同でありながら、異なる発火特性を示す。M 細胞は脱分極入力をいくら大きくしても単発の活動電位しか発生しないという単発発火特性を示すのに対して、相同ニューロン群は脱分極入力の大きさに比例した発火頻度で連続発火する。しかし、これらニューロン群の中でどのように M 細胞だけが異なる発火特性を獲得したのか、またその違いを決める分子基盤はこれまでに明らかにされていなかった。

著者は、M 細胞で緑色蛍光タンパク質 (GFP) を発現するトランスジェニックゼブラフィッシュを利用することで、in vivo ホールセル記録法によって M 細胞の発火特性の発達過程の解析に成功した。興味深いことに、M 細胞の発火特性は、ゼブラフィッシュの発達初期では相同ニューロンのように連続発火を示し、発達とともに変化していき受精後 4 日で単発発火特性を獲得することを見出した。

この発火特性の違いを決める分子基盤に迫るために薬理的な実験を行った結果、M 細胞の単発発火特性の獲得には低閾値型カリウム電流量の発達に伴う増加が必要であることが示された。そこで、ゼブラフィッシュの低閾値型電位依存性カリウムチャンネル Kv1 ファミリーの α 及び β サブユニットの発現解析を行った。チャンネルを形成する α サブユニットのうち Kv1.1 だけが M 細胞で発現していたものの、意外にも、Kv1.1 は連続発火する発達初期の M 細胞と相同ニューロン群にも発現していた。一方、細胞内調節因子である β サブユニットにおいては、Kv β 2 が単発発火を示す M 細胞に発現するのに対して、連続発火する発達初期の M 細胞や相同ニューロンには発現していないことが明らかになった。アフリカツメガエルの卵母細胞を用いて M 細胞で発現しているサブユニットの組み合わせを再構成して電気生理特性を調べた結果、Kv1.1 α サブユニットは確かに低閾値型カリウムチャンネルを構成し、Kv β 2 サブユニットを共発現させると、Kv1.1 チャンネルによるカリウム電流量が増加することが示された。ゼブラフィッシュにおいて Kv β 2 遺伝子をアンチセンスモルフォリノオリゴでノックダウンすると、M 細胞の単発発火が連続発火のままであった。よって、M 細胞の単発発火特性の獲得に Kv β 2 が必要であることが示された。

以上、著者はゼブラフィッシュの M 細胞と相同ニューロンは共通に Kv1.1 を発現させているが、M 細胞だけで発達に伴い遅れて Kv β 2 サブユニットが発現することで固有の単発発火特性が獲得されることを明らかにした。