

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 渡 邊 貴 樹

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)

論文審査担当者

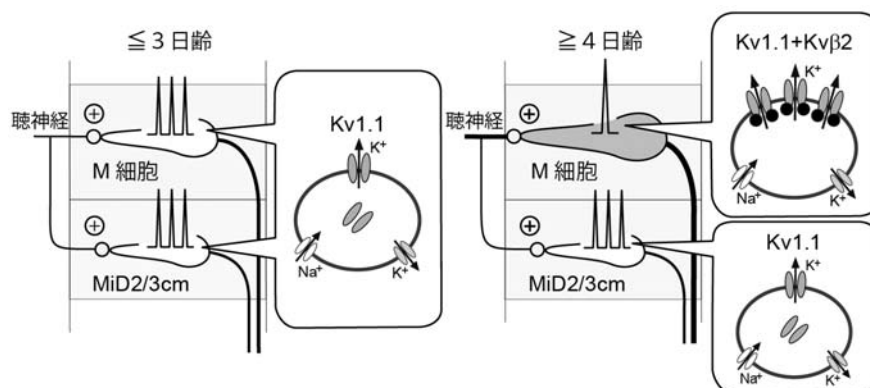
主 査 名古屋大学大学院理学研究科 教授 工学博士 小 田 洋 一
委 員 名古屋大学大学院理学研究科 教授 博士(薬学) 上川内 あづさ
委 員 岡崎統合バイオサイエンスセンター 准教授
理学博士 東 島 眞 一
委 員 名古屋大学大学院理学研究科 准教授 理学博士 高 木 新

論文審査の結果の要旨

申請者は、脳を構成する神経細胞（ニューロン）が発達過程でそれぞれ固有の発火特性を獲得する分子基盤を理解することを目的とし、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の隣接する分節に同じ時期に生まれ、形態学的に相同であり、共通に聴神経の入力を受けながら、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、MiD2/3cm 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、どのようにしてこれらニューロン群の中で 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。

申請者は 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して、*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、発達初期の胚から孵化するまでは隣接する相同ニューロン MiD2/3cm と同じように連続発火を示すが、発達のわずかな間に変化し受精後 4 日で単発発火特性を獲得することを見出した。この単発発火特性の獲得の分子基盤として、薬理学的実験から低閾値型電位依存性カリウムチャンネルが必要であることを明らかにし、そのチャンネル形成する Kv1 α サブユニットと、このチャンネルに結合する細胞内補助サブユニット Kv β に着目し、その発現解析、機能解析、遺伝子ノックダウン実験を行った。その結果、ゼブラフィッシュの M 細胞と MiD2/3cm は共通に Kv1.1 チャンネルを発現させているが、Kv1.1 チャンネルの膜表出を促進すると考えられる Kv β 2 サブユニットが受精後 4 日以降の M 細胞だけ発現して、M 細胞固有の単発発火特性が獲得されることを明らかにした（図）。この研究成果は、電気生理学と分子生物学の両分野にまたがる研究手法を駆使し、Kv β サブユニットの寄与を見出すに至る鋭い着眼点を持つ申請者によって導かれ、相同ニューロンの機能的分化の分子メカニズムを提唱するものとして高く評価された。

以上の理由により、申請者は博士(理学)の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。



(図) 発達に伴い単発発火特性を獲得する M 細胞の分子基盤