

受賞者

富田 江一

自然科学研究機構 生理学研究所 行動・代謝分子解析センター

研究テーマ

大脳皮質第一次視覚野に存在する機能ユニット“眼優位カラム”の発達形成を制御する分子メカニズムの同定と、眼優位カラムの発達異常に起因する“弱視”の病態を説明する分子機序を探る研究

1. はじめに 緒言 目的 背景 序論

個体が種々の感覚を認知するためには、大脳皮質上に存在する機能ユニットの存在は欠かせない。これら機能ユニットの中で一番有名なものは、視覚系の発達したネコ・サル・人といった哺乳類で認められる遠近感の認知(両眼視)に必須の眼優位カラムである(図1)。これらの動物の大脳皮質第一次視覚野上においては、同側眼・反対側眼刺激それぞれに特異的に反応する神経細胞群が別々に機能的クラスターを形成しており、各々、同側・反対側眼優位カラムと呼ばれている(図1)。この眼優位カラムは次のような過程を経て形成される。発達初期、混ざり合った状態で存在する同側と反対側の眼優位カラムは、発達期になると外部からの視覚入力によって可塑的な分離が促され、最終的には同側と反対側が完全に分かれた眼優位カラムとなる。しかしながら、乳幼児期に、何らかの原因で外部からの視覚入力が長期に渡って遮断されると、同側・反対側眼優位カラムの分離が完全とならず、結果として視力の発達が抑えられる。この状態を一般的に弱視と呼ぶ。

現在まで、眼優位カラムの可塑的な発達形成メカニズムと、その異常による弱視の発症に関与する分子病態は分かっていない。本研究では、申請者が単離に成功していた発達期の同側眼優位カラムに特異的に発現しているシャペロン(同側眼優位カラム特異的シャペロン)を用いて、これら2命題の解明を目標として研究を進めた。

2. 方法

申請者は、外部からの視覚入力に依存して眼優位カラムは可塑的に発達形成されること、発達期の同側眼優位カラムに特異的なシャペロンは様々な制御因子の活性化と集積化に関係していること、加えて、同側眼優位カラム特異的シャペロン自体に神経軸索伸長の活性があると最近報告されたことの3点を考慮して、このシャペロン自体、あるいは視覚入力によってシャペロン上に誘導される同側眼優位カラム特異的な因子が、同側と反対側眼優位カラムの分離を促し、眼優位カラムを可塑的に発達形成させる発達期因子であると予想を立てた。本研究では、この発達期因子の実体を明らかにして、眼優位カラムの可塑的な発達形成メカニズムを解明すると同時に、弱視下でのこれら発達期因子の動態を検討し、弱視発症に関与する分子病態を明確にしようとする以下の計画で研究を開始した。

1) 上述したように、本研究では同側眼優位カラム特異的シャペロンを中心的に用いて研究を推進するため、このシャペロンの発現の同側眼優位カラム特異性を確実にすることが重要と考え、この点を再検討する。

2) 同側眼優位カラム特異的シャペロンの全長を単離し、分子特性を検討する。

- 3) 発達期に、同側眼優位カラム特異的シャペロンに結合する因子群を酵母の2-hybrid法を用いて単離を行い、同側眼優位カラムに特異的な発達期因子の候補を得る。
- 4) 発達期因子としての可能性を持つ同側眼優位カラム特異的シャペロンと、このシャペロンに結合する因子は、本当に発達期因子として機能するかマウスのシステムを用いて検討する。実際には、反対側の眼からほとんどの投射を受けているマウスの片側大脳皮質半球の第一次視覚野に、これら因子を強制発現させ、同側眼からの投射領域が形成されるか検討する。
- 5) 弱視になる条件下で飼育した動物において、同定された発達期因子の発現様式・強度を検討し、弱視を生じさせる分子病態を解明する

3. 結果 研究成果

2. 方法で記述した1)–5)の研究計画について、成果と途中経過を順に記載する。

- 1) 上記シャペロンの発現の同側眼優位カラム特異性を、動物数を増やして再検討したところ、同側特異性が確実になった(図2)。
- 2) このシャペロンの全長を第一次視覚野由来のcDNA libraryから単離したところ、少なくともショートとロングの2つのタイプが存在することが分かった(図3)。今後は、ショートとロングのいずれが同側眼優位カラムにより特異的かさらなる検討を行う。
- 3) 同側眼優位カラム特異的シャペロンに結合する因子群を単離するために、2-hybrid法の準備を行っている。
- 4) 同側眼優位カラム特異的シャペロンが、本当に発達期因子としての活性を持つか検討するために、このシャペロンをマウス大脳皮質の第一次視覚野に発現させるトランスジェニックマウスの作製を行っている(詳しい方法は図4参照)。
- 5) 弱視になる条件下で飼育した動物において、同側眼優位カラム特異的シャペロンの発現様式を検討中である。

4. 考察 まとめ

最終的に、予定していた5つの計画をすべて終えることは出来なかったが、上記シャペロンの同側眼優位カラム特異性を確実にできたことは、本研究を滞りなく推進する上で非常に重要であると同時に、学術的にも注目すべきポイントを含んでいる。眼優位カラム形成時には、同側眼優位カラムに比べ反対側眼優位カラムの神経活動はかなり活発である。現在までの多くの研究報告によると、発育期に神経活動の活発な領域・神経細胞ほどその占有領域を増やし、反対に神経活動の低い領域・神経細胞はその占有領域を失うことが分かっている。この法則に基づけば、発育期に反対側眼優位カラムが占める領域は増加し、同側眼優位カラムの占有領域は顕著に減少するはずだが、実際はそうではない。つまり、同側眼優位カラム特異的シャペロンあるいは、このシャペロンに結合する因子が発達期因子として機能し、反対側眼優位カラム領域の拡大と、その同側眼優位カラム領域への侵入を防いでいると想像される。

加えて、このシャペロンがショートとロングの2つのタイプを持つという新たな分子特性も明らかとなり、今後の研究をさらに発展させると期待できる。

5. 発表論文、参考文献

Koichi Tomita, Max Sperling, Sidney B. Cambridge, Tobias Bonhoeffer & Mark Hübener. A molecular correlate of ocular dominance columns in the developing mammalian visual cortex. revised

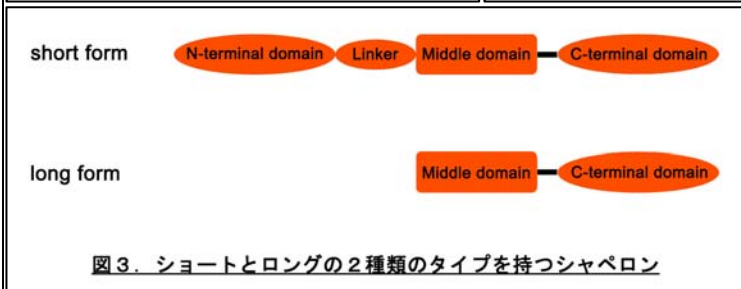
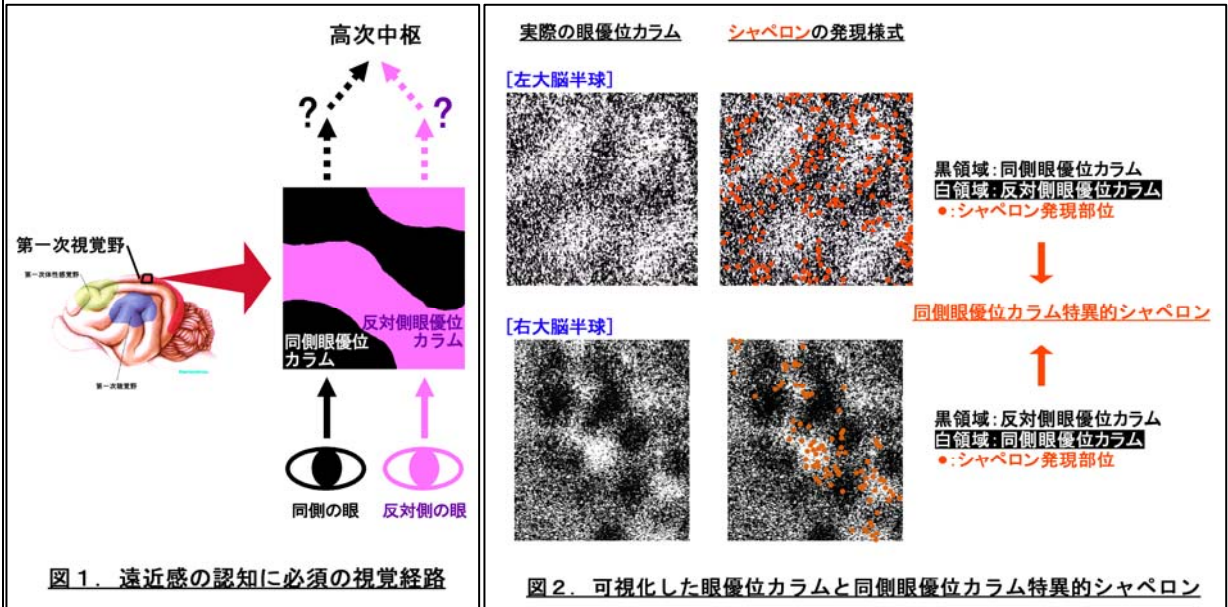


図 3. ショートとロングの2種類のタイプを持つシャペロン

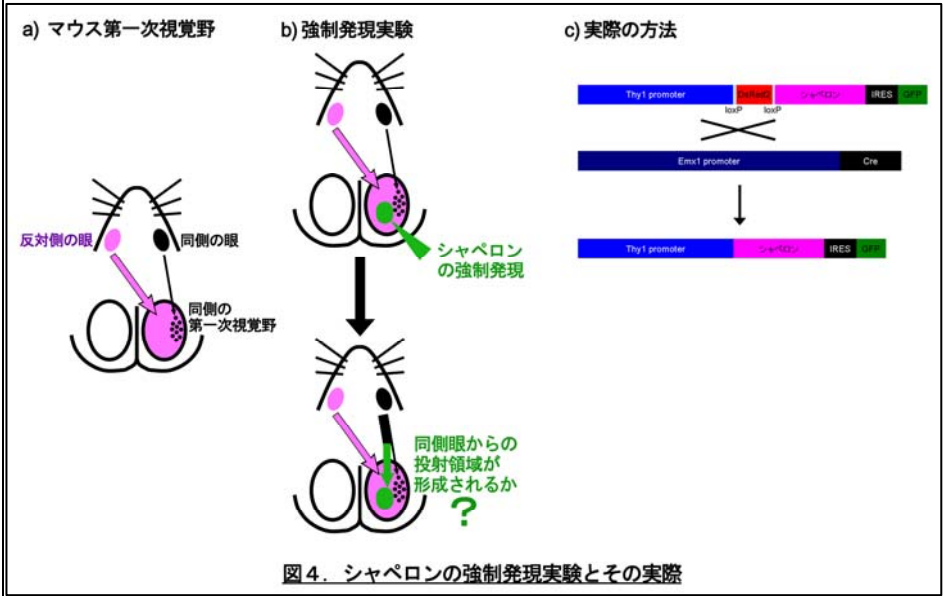


図 4. シャペロンの強制発現実験とその実際