

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460298

研究課題名(和文) 発生期の幼弱神経細胞の眼優位性獲得メカニズムとカラム状集団化メカニズムの解明

研究課題名(英文) Investigation of the mechanisms involved in both obtainment of ocular preference of premature neurons and grouping of same ocular preference neurons during cortical development.

研究代表者

富田 江一 (TOMITA, Koichi)

高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・准教授

研究者番号：80314285

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：視覚系の発達した哺乳類の第一次視覚野では、同側・反対側眼から視覚入力を受ける神経細胞は別々にグループ化して「同側・反対側眼優位カラム」を構築している。眼優位カラムは、発生期に制御因子により大まかに分けられたのち(初期形成プロセス)、発達期に視覚刺激に促され完全に分離する(可塑的発達プロセス)という2プロセスで形成される。初期形成プロセスでは、個々の幼弱神経細胞が同側・反対側眼優位性を獲得する事象と各々の眼優位細胞群が別々にグループ化する事象の2つが進んでいる。本研究の成果より、2事象は共通のメカニズムにより制御されていることが分かった。さらに、2事象を共に制御する分子基盤の解明を目指している。

研究成果の概要(英文)：Ocular dominance (OD) columns are known to be fundamental units of processing visual information to sense depth in the primary visual cortex. Coarse OD columns are set up by molecular cues before eye open, which are subsequently remodeled to the functional structure by visual activity after eye open. In the initial step, premature neurons endowed with same ocular preference are grouped into columnar architectures. Our recent data implied that both obtainment of ocular preference of premature neurons and grouping of same preference neurons were regulated by common mechanisms. We are now analyzing the function of a candidate molecule that might be involved in the control of the initial step.

研究分野：神経解剖学 神経生理学

キーワード：眼優位カラム 初期形成プロセス 可塑的発達プロセス 形成メカニズム

1. 研究開始当初の背景

大脳皮質感覚野の個々の神経細胞は、それぞれ特定の外部刺激に強く反応する性質「刺激選択性」を持つ。さらに、同じ刺激選択性を持つ神経細胞はグループとして集まり、「機能ユニット」と呼ばれる構造物を構築する。大脳皮質感覚野には多種多様な外部刺激にそれぞれ対応した機能ユニットが用意されているため、大脳皮質感覚野は種類を問わず受容されたすべての外部刺激を効率よく伝達・処理できる。その結果、個体はどの外部刺激をも短時間で正確に認知できるのである。本研究では、大脳皮質第一次視覚野上に存在する機能ユニット「眼優位カラム」に注目して、幼弱な大脳皮質感覚野において機能ユニットが形成されるメカニズムの解明を目指した(図 1)。

ネコ・サル・ヒト等の視覚系の発達した哺乳類の第一次視覚野では、同側・反対側眼から視覚入力を受ける神経細胞は別々にカラム状に集まり、それぞれ機能ユニット「同側・反対側眼優位カラム」を構築している。同側・反対側眼優位カラムが同側・反対側眼からの視覚情報を分けて効率よく伝達・情報処理するため、個体は遠近感を認知(両眼視)できるのである。

眼優位カラムは、発生期に制御因子により大まかに同側・反対側眼優位カラムに分けられたのち(初期形成プロセス)、発達期になり視覚刺激に促され完全に分離する(可塑的発達プロセス)という、2 プロセスを経て形成される(図 2)。本研究では、特に前者の初期形成プロセスに注目して研究を推進した。

本研究を開始するにあたり、研究代表者は、発生期に大まかに同側・反対側眼優位カラムを分離させる制御因子の有力な候補として、神経軸索延長活性を持ち、出生直後より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」の単離に成功していた。

2. 研究の目的

眼優位カラムの初期形成プロセスでは、個々の幼弱神経細胞が同側・反対側眼優位性を獲得する事象と、各々の眼優位細胞群がそれぞれ同側・反対側眼優位カラムとしてグループ化する事象の2つが進行している。

本研究では、同側眼優位カラム特異的シャペロンを用いて、これら2事象が共通のメカニズムによって制御されているのか、あるいはそれぞれ別個のメカニズムによって制御されているのか、組織学的手法および発生工学的的手法により検討した。

3. 研究の方法

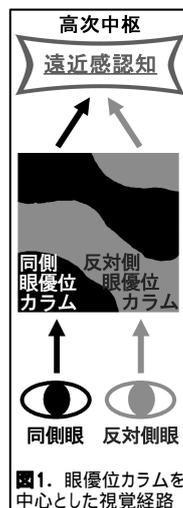
(1) 組織学的手法による解析

眼優位カラムの検出に通常使われているイメージング法等では発生初期の幼弱な眼優位カラムは可視化できないため、前述の同側眼優位カラム特異的シャペロンの発現を指標に、ネコの第一次視覚野において、同側・反対側眼優位性を獲得した幼弱神経細胞が、それぞれごく初期から同側・反対側眼優位カラムとしてグループ化しているかどうか検証した。ごく初期からカラム状にグループ化している場合には、前述の2事象は共通のメカニズムにより制御されており、そうでない場合には、2事象はそれぞれ異なるメカニズムにより制御されていると予想できる。

(2) 発生工学的的手法による解析

同シャペロンは、発生初期に、第一次視覚野の個々の幼弱神経細胞が同側・反対側眼優位性を獲得する事象と、同側・反対側眼優位性を獲得しつつある幼弱神経細胞が別々にカラム状に集まる事象の2つを共に制御するのか、またはいずれか一方だけを制御するのか検証を進めた。

実際には、マウスで発生工学的的手法により解析を行っている。マウスで、一方の大脳半球の第一次視覚野に注目した場合、全視覚入力中 90%以上が反対側眼からの視覚入力である。この偏った視覚入力のため、眼優位カラムは存在しない。反対側眼優位領域が大部分を占めるマウス第一次視覚野で、発生期に同側眼優位カラム特異的シャペロンを過剰発現させ、同側眼優位細胞の増加と眼優位カラムの出現の両方、またはいずれか一方のみを誘引する活性が認められるかを検討して



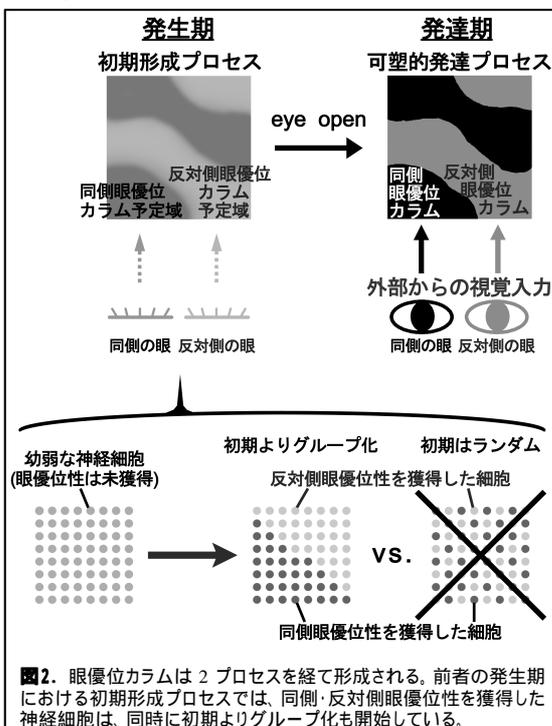
いる。

4. 研究成果

(1) 組織学的手法による解析から明らかになった研究成果

発生初期から、シャペロンを発現する同側眼優位カラム細胞群と発現しない反対側眼優位カラム細胞群はそれぞれグループ化していることより、上述の2事象は共通のメカニズムにより制御されている可能性が高いことが分かった(図2)。

さらに、眼優位カラムサイズは、年齢とともに大きくなっていることが明らかになり、これより成長とともに拡張する大脳皮質の表面積に応じて眼優位カラムの総数は増えずに眼優位カラムサイズが大きくなることが示された。以上の結論は世界で初めての報告となるため、学術論文として投稿準備中である。



(2) 発生工学的的手法による解析から明らかになった研究成果

発生初期に、マウス第一次視覚野領域で同側眼優位カラム特異的シャペロンを過剰発現する遺伝子改変マウスの作成を進めており、近い将来に目的とするマウスが得られることを期待している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計7件)

Sakamoto T, Nitta T, Maruno K, Yeh YS, Kuwata H, Tomita K, Goto T, Takahashi N, Kawada T.

Macrophage infiltration into obese adipose tissues suppresses the induction of UCP1 level in mice.

Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 査読有, Vol.310, No.8, 2016, pp.E676-E687.

DOI: 10.1152/ajpendo.00028.2015

Yamaguchi N, Nakajima N, Okada S, Yuri K.,

Effects of aging on stress-related responses of serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus of male rats.

Neurobiology of Stress, 査読有, Vol.3, 2016, pp.43-51.

DOI: 10.1016/j.ynstr.2016.01.002

Goto T, Tomikawa J, Ikegami K, Minabe S, Abe H, Fukanuma T, Imamura T, Takase K, Sanbo M, Tomita K, Hirabayashi M, Maeda K, Tsukamura H, Uenoyama Y.

Identification of hypothalamic arcuate nucleus-specific enhancer region of kiss1 gene in mice.

Mol. Endocrinol., 査読有, Vol.29, No.1, 2015, pp.121-9.

DOI: 10.1210/me.2014-1289.

Shimizu T, Tanaka K, Shimizu S, Higashi Y, Yawata T, Nakamura K, Taniuchi K, Ueda T, Yuri K, Saito M.,

Possible inhibitory role of endogenous 2-arachidonoylglycerol as an endocannabinoid in (±)-epibatidine-induced activation of central adrenomedullary outflow in the rat.

Neuropharmacology, 査読有, Vol.95, 2015, pp.278-289.

DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.03.0

Ishino Y, Hayashi Y, Naruse M, Tomita K, Sanbo M, Fuchigami T, Fujiki R, Hirose K, Toyooka Y, Fujimori T, Ikenaka K, Hitoshi S.

Bre1a, a histone H2B ubiquitin ligase, regulates the cell cycle and differentiation of neural precursor cells.

J. Neurosci., 査読有, Vol.34, No.8, 2014, pp.3067-78.

DOI:10.1523/JNEUROSCI.3832-13.2014.

Mitsui S, Osako Y, Yuri K.,

Mental retardation-related protease, motopsin (press12), binds to the BRICHOS domain of the integral membrane protein 2a.

Cell Biology International., 査読有, Vol.38, 2014, pp.117-123.

DOI: 10.1002/cbin.10164

Yamaguchi N, Yuri K.,

Estrogen-dependent changes in estrogen receptor- β mRNA expression in middle-aged female rat brain.

Brain Research, 査読有, Vol.1543, 2014, pp.49-57.

DOI: 10.1016/j.brainres.2013.11.010

[学会発表](計2件)

Kenjiro Tanaka, Yoji Osako, Koichi Tomita, Kou Takashi, Kazunari Yuri.

Involvement of oxytocin system in sociability impairment of juvenile social isolation rats.

The 31st International Congress of Psychology/第31回国際心理学会議,

2016年7月,

Yokohama (Japan).

富田 江一, 山内 奈央子, 三宝 誠, 由利 和也.

発達期の高等哺乳類第一次視覚野において層特異的に発現している遺伝子の同定.

第37回日本神経科学大会

/Neuroscience2014, 2014年9月11-13日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市).

[図書](計1件)

富田 達也, 富田 江一,

三重大学出版会,

水素核融合に向けての基礎的諸問題

2016, 85 (pp.1-85).

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

富田 江一 (TOMITA, Koichi)

高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・准教授

研究者番号: 80314285

(2) 研究分担者

由利 和也 (YURI, Kazunari)

高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・教授

研究者番号: 10220534

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

平林 真澄 (HIRABAYASHI, Masumi)

三宝 誠 (SANBO, Makoto)