

1-3 神経分化

東 島 眞 一 (助教授)

1) 専門領域：発生神経科学, 神経生理学

2) 研究課題：

- a) ゼブラフィッシュを用いた, 脊髄運動系神経回路網の解析
- b) ゼブラフィッシュの特定の神経細胞の活動を変化させることによる神経回路機能の解析

3) 研究活動の概略と主な成果：

- a) 異なった転写因子の発現の組み合わせにより, 形態学的に異なったタイプの介在神経細胞が分化してくることが示唆されている。しかしながら, これらの介在神経細胞が, 最終的に神経回路網の中で機能的にどのようなタイプの神経細胞へ分化していくかは, まだよく分かっていない。ゼブラフィッシュは, その脊髄神経回路が単純であるため, 上記の課題を追求するためのよいモデル生物である。こういった背景の元, 我々は, 特定の転写因子の発現する神経細胞の, 発生分化および, 回路中での機能の解析を, ゼブラフィッシュを用いて進めている。この課題にアプローチするため, 中枢神経系の特定の種類の神経細胞で, 蛍光タンパク質を発現するトランスジェニックゼブラフィッシュを作製して, それら神経細胞を生きのまま可視化することを方法論の中心に据えて研究している。可視化することで, 神経細胞の発生過程(軸索の伸長, 樹状突起の成長, 神経細胞の移動等)をダイレクトに追跡することができる。さらには, 機能している神経回路中で, 蛍光を発する特定のクラスの神経細胞をねらって電気生理学的な解析を行うことができる。このような解析を通じて, 神経発生から神経機能解析までをつなげていきたいと考えている。

転写因子 Chx10 を発現する神経細胞に関しての解析を以下に述べる。Chx10 に関して, その陽性細胞がどのような神経細胞へ分化していくかを, トランスジェニックフィッシュを作製して解析した。その結果, Chx10 陽性細胞はすべて同側下行性神経細胞であり, またグルタミン酸作動性の興奮性神経細胞であることを明らかにした。Chx10 陽性細胞は, その活動パターンからおおまかに2種類に分けられ, 逃避行動等の強い動きで発火するものと, 通常の遊泳行動でフェージックに発火するものが存在した。ついで, 運動ニューロンとの2細胞同時記録を行い, どちらのタイプも運動ニューロンに直接シナプス結合していることが示した。すなわち, Chx10 陽性細胞は, 逃避行動, 遊泳行動において, 運動ニューロンの活動を制御する神経細胞であることが強く示唆された。

Chx10 以外にもさまざまな転写因子に関して, その陽性細胞の可視化を進めている。扱っている遺伝子は具体的には, Dbx1, gsh1, atoh1, nkx2.2, Evx1, Evx2, BarH1, pax6 などである。これらについても, Chx10 で行ったのと同様の解析を進めている。

- b) a) の項の研究により, 特定のクラスの神経細胞を可視化できるようになり, その神経回路中での役割が推測できるようになると, 次なるチャレンジは, その神経細胞の活動に人為的に変化を加えて, その結果(たとえば動物の行動パターン)を見ることである。それにより, 推測された神経細胞の役割を, より確かな因果関係として提示することができるようになる。まず, 神経細胞を不活化する系の開発を進め, テタナス毒素

により特定のクラスの神経細胞を不活化させることができる系を確立した。現在、この系を用いて、aの項で記した転写因子に関して、その陽性細胞を不活化させるためのトランスジェニックフィッシュの作製を進めている。

4) 学術論文

Y. Kimura, Y. Okamura, and S. Higashijima, “*alx*, a zebrafish homolog of *Chx10*, marks ipsilateral descending excitatory interneurons that participate in the regulation of spinal locomotor circuits” *J. Neuroscience*, **26**, 5684-5697 (2006).

5) 著書, 総説

木村有希子, 東島眞一 “ゼブラフィッシュのロコモーションの制御に関わる脊髄神経回路の分子的基盤” 実験医学増刊号 脳の機能発現のメカニズムー分子生物学から生理学的解明までー, 羊土社, 177-184 (2006).

6) 国際会議発表リスト

S. Higashijima, “Development of spinal interneurons in zebrafish” 1st Italy-Japan Meeting on “Vertebrate Organogenesis”, Ischia (Italy), April 2006.

Y. Kimura, C. Satou, and S. Higashijima, “*alx*, a zebrafish homolog of *Chx10*, marks ipsilateral descending excitatory interneurons that participate in the regulation of spinal locomotor circuits” The Wenner-Gren Foundations International Symposium, “Networks in Motion”, Stockholm (Sweden) 2006.

8) 学会および社会的活動

Lecture of the 1st NIBB International Practical Course

11) 外部獲得資金

科研費特定領域研究(2)統合脳, 「遺伝学的に神経細胞の活動を変化させることによる, 神経回路機能の解析」, 東島眞一 (代表) (2006-2007年)

三菱財団研究助成, 「特定のクラスの神経細胞を不活化させることによる, 脊髄神経回路機能の解析」, 東島眞一 (代表) (2005年-2006年)

理化学研究所共同研究, 「蛍光タンパク質を応用した in vivo イメージング技術の開発」, 東島眞一 (共同研究担当者) (2006-2007年)