

1-3 神経分化

東 島 眞 一 (准教授)

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・後脳運動系神経回路網の解析
- b) 特定のクラスの神経細胞の活動を光遺伝学的に変化させることによる，ゼブラフィッシュ脊髄・後脳運動系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されてきている。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，どのような役割を果たす神経細胞へ分化していくかについては不明な点が多い。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回路中での機能解析を，ゼブラフィッシュを用いて進めている。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，それら神経細胞を生きた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をダイレクトに追跡することができ，また，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。
- 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，次なる課題は，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。特に，近年開発されたチャネルロドプシン（ChR）を代表とする光遺伝学的ツールは，体が透明なゼブラフィッシュに好適である。今年度は転写因子 Chx10 を発現する細胞の解析を中心に研究を行った。これまでの電気生理学的な解析により，脊髄 Chx10 細胞は遊泳行動時に同側の運動ニューロンにフェージックな興奮性入力をするを明らかにしている。Chx10 細胞群の遊泳行動における役割をさらに解析するために，Chx10 発現細胞にチャネルロドプシンを発現する魚を作製し，様々な領域に光照射を行った。その結果，後脳の後方部から脊髄の前方部にわたる領域において，光刺激により遊泳行動の誘発が可能であることが示された。特に後脳後半部は光刺激に最も強く反応した。また，カルシウムイメージングや電気生理学的解析により，後脳 Chx10 細胞が仮想遊泳行動時に活動することを明らかにした。この結果は，後脳後半部の Chx10 細胞群が遊泳行動の開始・維持に重要な役割を果たしていることを示唆している。

4) 学術論文

M. Koyama, A. Kinkhabwala, C. Satou, S. Higashijima and J.R. Fetcho, “Mapping a sensory-motor network onto a structural and functional ground plan in the hindbrain” *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, in press.

A. Kinkhabwala, M. Riley, M. Koyama, J. Monen, C. Satou, Y. Kimura, S. Higashijima and J.R. Fetcho, “A structural and functional ground plan for neurons in the hindbrain of zebrafish” *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, in press.

M. Agetsuma, H. Aizawa, T. Aoki, R. Nakayama, M. Takahoko, M. Goto, T. Sassa, R. Amo, T. Shiraki, K. Kawakami, T. Hosoya, S. Higashijima and H. Okamoto, “The habenula is crucial for experience-dependent modification of fear responses in zebrafish” *Nature Neuroscience* **13**, 1354-1356 (2010).

S. Nakamura, K. Kobayashi, T. Nishimura, S. Higashijima and M. Tanaka, “Identification of germline stem cells in the ovary of the teleost medaka” *Science* **328**, 1561-1563 (2010).

H. Tsutsui, S. Higashijima, A. Miyawaki and Y. Okamura, “Visualizing voltage dynamics in zebrafish heart” *J. Physiology* **588**, 2017-2021 (2010).

S. Kani, Y-K. Bae, T. Shimizu, K. Tanabe, C. Satou, M. Parsons, E. Scott, H. Baier, S. Higashijima and M. Hibi, “Proneural gene-linked neurogenesis in zebrafish cerebellum” *Developmental Biology* **343**, 1-17 (2010).

H. Wada, A. Ghysen, C. Satou, S. Higashijima, K. Kawakami, S. Hamaguchi and M. Sakaizumi, “Dermal morphogenesis controls lateral line patterning during postembryonic development of teleost fish” *Developmental Biology* **340**, 583-594 (2010).

6) 国際会議発表リスト

S. Higashijima, “Development and function of V2 neuron in zebrafish spinal cord” 2nd Joint Meeting of the French and Japanese Societies for Developmental Biology, Paris (France), May 2010.

8) 学会および社会的活動

セッションオーガナイザー (in 9th International Conference on Zebrafish Development and Genetics, Madison (UAS), June, 2010)

11) 外部獲得資金

科研費新学術領域研究分子行動学, 「ゼブラフィッシュを用いた, 脊椎動物脊髄運動系神経回路の動作原理の解明」, 東島眞一 (代表) (2008-2012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) (2008-2010年).

ナショナルバイオリソースプロジェクト, 「ゼブラフィッシュの収集, 保存, 提供」, 東島眞一 (分担) (2007-2011年).

財団法人金原一郎記念医学医療振興財団助成金, 「脊椎動物脊髄神経細胞の多様性形成機構の解析」, 東島眞一 (代表) (2010年).