

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：網膜神経回路のシナプス形成と生理機能発現の解析

2. 研究代表者：古川 貴久（大阪大学蛋白質研究所 教授）

3. 研究概要

網膜の神経回路は、視細胞→双極細胞→神経節細胞の垂直経路と水平細胞とアマクリン細胞による側方回路から構成されている。本研究の目的は、中枢神経系のモデルとして網膜に注目し、(1)網膜神経回路におけるシナプス形成の分子メカニズム、および(2)網膜神経回路の生理機能と動作メカニズムを解明することである。(1)においては、網膜の各ニューロン間での特異的なシナプス形成に必要とされるシナプス形成因子を同定し、それらの分子機能と作用過程を解析することにより、網膜シナプスの形成メカニズムの全体像を解明する。また、(2)においては、輪郭の抽出、コントラストの増強、光順応などの高度な視覚情報処理のために必要とされる側方回路の機能を解明するために、水平細胞とアマクリン細胞の選択的破壊が神経回路および個体レベルでの視覚情報処理機能に与える影響を解析する。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

本研究チームは研究代表者と東京大学の立花グループからなり、前者がシナプス形成の分子メカニズムの研究を担当し、網膜神経回路の生理機能と動作メカニズムの解明については両グループが共同して行うことが計画されている。

シナプス形成の分子メカニズムの研究は、順調に進められており、マイクロ RNA の神経回路形成への関与の発見という、当初計画では想定されていなかった新たな展開も見られた。これらの研究成果の一部は原著論文としてトップジャーナルに発表されている。これまでの主な研究成果として次のものが挙げられる。(1)研究代表者らは、細胞外マトリックスタンパク質であるピカチュリンが視細胞→双極細胞のシナプス形成に必須であることを報告してきたが、今回さらにジストログリカンがピカチュリンと相互作用することによって視細胞軸索終末と双極細胞樹状突起終末間の微小形態形成が行われることを明らかにした。この研究により、これまで謎とされてきた筋ジストロフィー患者に視覚異常の発生するメカニズムが解明された。(2)網膜における新規シナプス形成因子の網羅的探索を行い、16個の候補分子を見出し、網膜シナプスにおける局在解析や神経系組織における発現解析を行い、さらに順次、それらの遺伝子の欠損マウスを作出して機能解析を進めている。(3)マイクロ RNA の神経回路形成に与える影響を調べるために、マイクロ RNA-124a (miR-124a) に注目し、これを発現するタンパク質非コード RNA 遺伝子である Rncr3 を欠損するマウスを作出したところ、網膜錐体視細胞死と海馬神経回路に異常の起こることを見出した。

一方で、網膜神経回路の生理機能と動作メカニズムの研究では、水平細胞またはアマクリン細胞欠損マウスの作出が遅れているため、立花グループとの共同研究の中心となるべき部分の研究への着手ができない状況にある。

4-2. 今後の研究に向けて

シナプス特異的結合の分子メカニズムの研究においては、これまでに得られているシナプス形成関連分子の機能解析が精力的に進められ、一部の分子では、すでに当該遺伝子ノックアウトマウスも作出されており、今後、分子スクリーニング→遺伝子改変動物作成→表現型解析という研究戦略が効率的に機能することにより、網膜におけるシナプス形成の分子制御の全体像が描出されると思われる。また、網膜を含む中枢神経系の神経細胞の維持と神経回路の形成に特定のマイクロ RNA が重要な役割を担うことを明らかにした先駆的な業績をさらに発展させることも望まれる。QOL に重要な視覚に関わる本研究は、先天性、後天性の各種網膜疾患の病因の解明と治療の研究に応用される可能性が高く、社会的なインパクトは大きい。最近、特に注目される iPS

細胞の網膜変性疾患への治療応用についても、本研究チームは、移植細胞の網膜神経回路への効率的な組み込みの条件の探索などの点で協力できると思われる。

一方で、網膜神経回路の生理機能と動作メカニズムの解明に関する研究では、水平細胞とアマクリン細胞欠失マウスの作出が遅れているため立花グループとの共同研究が実質的に進行していない。これについては、細胞欠失マウスの作製実験を加速するか、場合によっては細胞欠失マウスによらない代替方法の工夫が必要である。

4-3. 総合評価

シナプス形成の分子メカニズムに関する研究では、(1) 視細胞→双極細胞間シナプスにおける微細形態形成においてピカチュリンージストログリカンが必須であることを示し、これにより筋ジストロフィー患者の視覚異常のメカニズムを解明したこと、(2) 網膜における多数のシナプス形成因子候補の遺伝子を見出したこと、(3) 網膜および他の中枢神経系部位に発現するマイクロ RNA の神経回路形成への関与を明らかにしたことなど、着実に研究が進んでいると評価できる。一方で、水平細胞とアマクリン細胞欠失マウスの作出による網膜側方回路の機能解明の研究には遅れが見られるので、対応が必要である。