

< 網膜神経節細胞サブタイプの分化機構 >

図1の下から入った光は、網膜の一番外側の2種類の光受容細胞、桿体と錐体によって神経活動に変換される。桿体は光の明暗を感知し、錐体は光の色を感知する。これらの光受容細胞は双極細胞と神経結合を作る。双極細胞は軸索を内網状層に伸ばしている。神経節細胞層にある網膜神経節細胞は樹状突起を内網状層に発達させて、そこで双極細胞からの興奮性の入力を受ける。これらの縦方向のシグナルは、水平細胞やアマクリン細胞などの介在ニューロンからの調節を受ける。この過程で、光情報は分解・処理され神経節細胞に統合され、神経節細胞の軸索を介して脳へと送られる。このように網膜は、脳と同様に層構造をとる。さらに網膜には大きく分けて6種類の細胞しかなく、外部に飛び出た構造をしており扱いやすいので、網膜は、脳研究の良いモデル系だと考えられている。

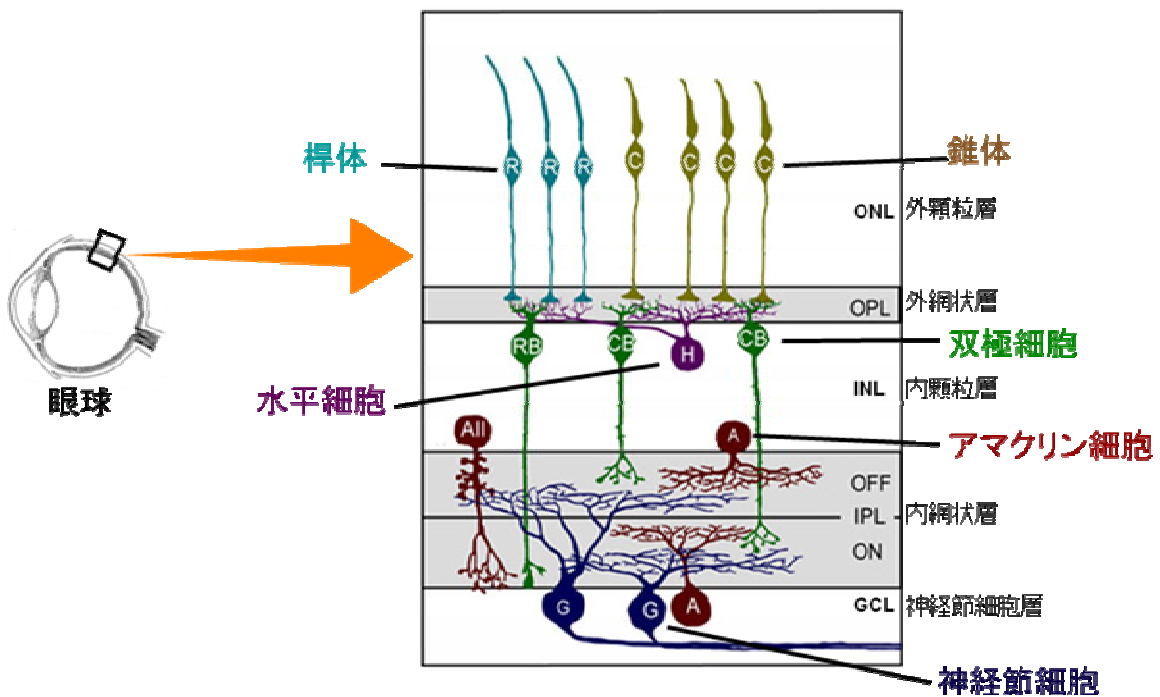


図1 網膜の構造

我々が同定した SPIG1 は、マウス網膜において、ニワトリと同様に背耳側で強く発現しており、陽性細胞が密に存在する(図2)。その他の領域では、陽性細胞が極めてまばらにしか存在しない。さらに陽性細胞同士はお互いに一定以上の距離を保って配置されている(図2)。この配置パターンはモザイクと呼ばれ、網膜ばかりではなく脳においても広く観察される同種神経細胞(サブタイプ)

ブ)の分布様式であり、効率よく情報処理を行うために必要なものと考えられている。

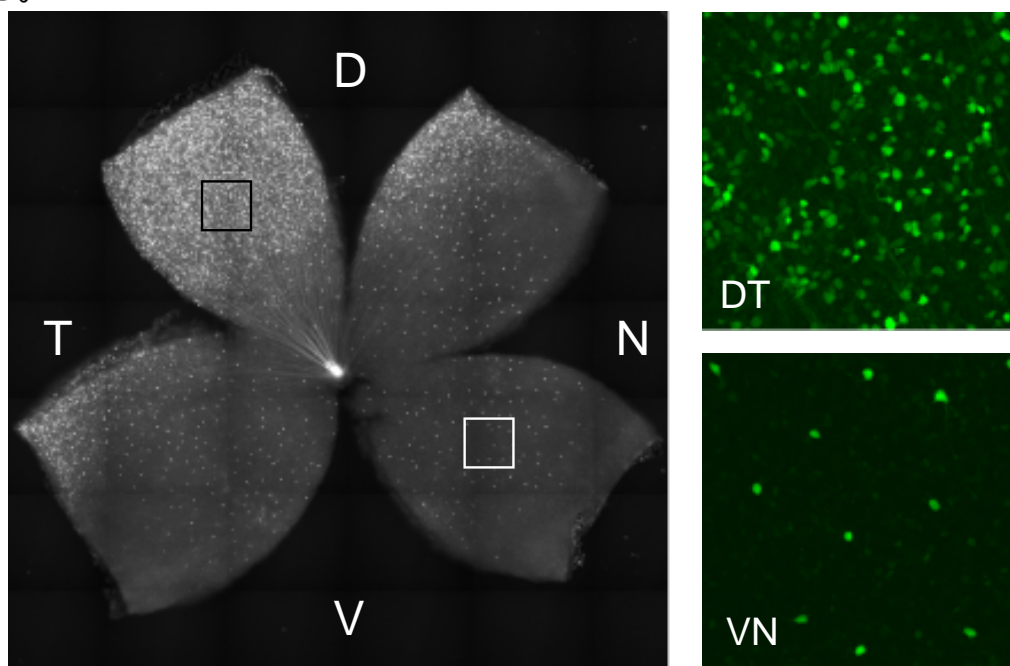


図2 網膜中の背耳側の領域には SPIG1 陽性細胞 (GFP 陽性細胞) が密に存在している。残りの領域においては、陽性細胞同士はお互いに一定以上の距離を保って配置しており、モザイク状の分布をしている。SPIG1-GFP ノックインマウスは、SPIG1 陽性細胞に GFP を発現しており緑色蛍光を発する。D、V、N、T は、それぞれ背(上)側、腹(下)側、鼻側、耳側を示す。

ほ乳類の神経節細胞は形態的、機能的に 12 以上のサブタイプに分類される。それぞれのサブタイプは光の動きや色、コントラストなどの異なる視覚情報を、脳の異なる場所に伝えるとされている。また網膜神経節細胞のサブタイプも、モザイクを形成していると考えられている。しかしながら、これまで特定のサブタイプの分子マーカーがなかったために、この詳細については不明である。SPIG1 陽性細胞がモザイクを形成していることから、SPIG1 が特定の網膜神経節細胞サブタイプに発現するのではないかと考えられた。

SPIG1 陽性細胞の投射先を調べたところ、SPIG1 陽性細胞が副視覚系内側核へ投射していることが判明した。また副視覚系内側核への逆行性標識実験から、副視覚系内側核へ投射する網膜神経節細胞の内、半数が SPIG1 陽性細胞 (図 3 ; 黄色) であることがわかった。さらに SPIG1 陽性細胞同様、SPIG1 陰性細胞 (図 3 ; 赤) もモザイクを形成していることから、SPIG1 陰性細胞も網膜神経節細胞のサブタイプであると推測された。

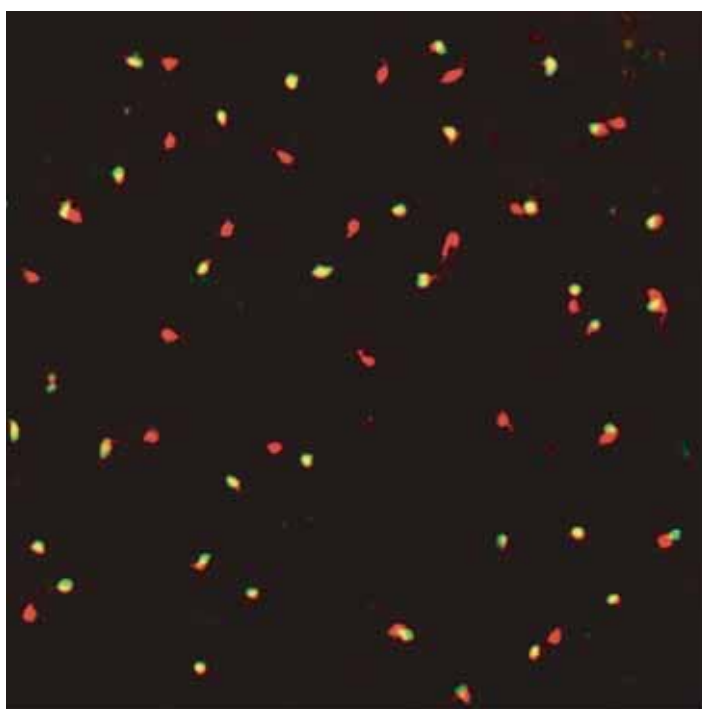


図3 網膜中の SPIG1 陽性 (GFP 陽性) の神経節細胞 (黄色) と SPIG1 陰性 (GFP 陰性) の神経節細胞 (赤色) を示す。それぞれ別々にほぼ等間隔にモザイク状の分布をしていることが判る。両者とも副視覚系内側核へ神経軸索を伸ばし、神経連絡している。

副視覚系は頭部運動時の視線の固定に関与するとされており、副視覚系の神経核へ投射する網膜神経節細胞は、特定の方向への光の動きに特異的に反応する方向選択性神経節細胞であると考えられている。そこで SPIG1 陽性細胞と SPIG1 陰性細胞の方向選択性を調べたところ、それぞれ上向きと下向きの光の動きに反応することがわかった (図4)。さらにこれらの2つのサブタイプは共に副視覚系内側核へ投射するが、その経路が異なっているということも明らかとなった (図4)。

このように、我々は世界で初めて網膜神経節細胞サブタイプに特異的に発現する分子 SPIG1 を同定した。さらに SPIG1-GFP ノックインマウスと副視覚系内側核への逆行性ラベルを組み合わせることで、2種類のサブタイプ (上向きと下向きの光の動きに反応する方向選択性神経節細胞) を可視化することに成功した。これまで網膜神経節細胞のサブタイプを簡便に判別することが不可能であったため、網膜神経節細胞サブタイプの分化・モザイク形成・投射・局所回路形成の分子機構に関して、ほとんど知見がないのが現状である。今後は、この成果を生かし、これらの課題に取り組んでいく。

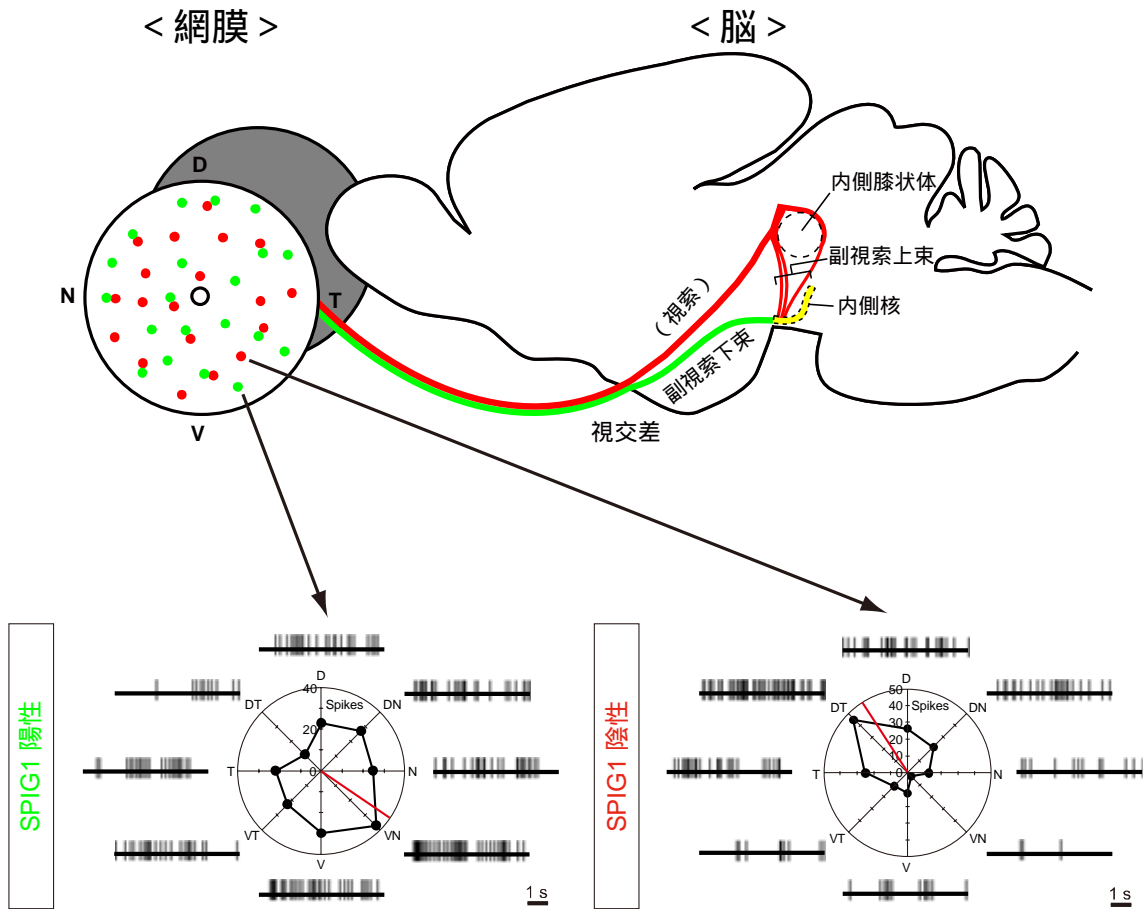


図4 SPIG1 陽性 (GFP 陽性) の神経節細胞は網膜において光が下方方向に動いたときに発火 (反応) 頻度が増加し、SPIG1 陰性 (GFP 陰性) の細胞は上方方向に動いたときに発火することがわかる。光はレンズを通して網膜に入るため、視野中の動きとしては、逆にそれぞれ上方、下方方向の動きを認識していることになる。両者は別の経路で内側核に入力する。