

氏 名	よし だ かず みち 吉 田 和 道
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2662 号
学位授与の日付	平成 16 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 脳 統 御 医 科 学 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	A Key Role of Starburst Aacrine Cells in Originating Retinal Directional Selectivity and Optokinetic Eye Movement (網膜における運動方向選択的光応答の形成および視運動性眼球運動の獲得に Starburst Amacrine 細胞は必須である)
論文調査委員	(主 査) 教 授 河 野 憲 二 教 授 金 子 武 嗣 教 授 橋 本 信 夫

論 文 内 容 の 要 旨

分子生物学および遺伝子工学の進歩によって、脳神経外科領域においても細胞移植や遺伝子治療が試みられつつある。しかしその基盤となる脳内神経ネットワークの詳細については大部分が未だ解明されていない。発生学的に中枢神経系に含まれ大脳皮質と同様の層構造を有する網膜をモデルにして、介在神経細胞の機能について研究した。

網膜最終出力神経細胞である神経節細胞の内でも受容野内への光の出入りに際して一過性に反応するもの（オン-オフ型神経節細胞）は、特定の方向に進行する光にのみ選択的に強く反応する性質（方向選択性）を有しており、しかもそのようなオン-オフ型方向選択的神経節細胞は、脊椎動物・無脊椎動物を問わず多くの種で保存されていることが知られている。従って、網膜が単なるスクリーンのようなものではなく、網膜レベルで既に外界からの光刺激についての情報処理と特徴抽出が行われており、それが何らかの重要な役割を果たしていることが予想される。主にウサギ網膜を用いた研究から方向選択的神経節細胞と緊密にネットワークを形成する介在神経として、コリン作動性アマクリン細胞（別名Starburstアマクリン細胞）が注目されているが、方向選択的応答が生じる機構は解明されていない。

イムノトキシンを利用した細胞破壊技術を利用して、生きたマウス網膜内で、コリン作動性アマクリン細胞の脱落を試みた。即ち、代謝型グルタミン酸受容体タイプ2 (mGluR2) 遺伝子をプロモーターとして、ヒトインターロイキン2受容体 α サブユニット (hIL2-R α) の遺伝子を組み込んで既に作製されているトランスジェニックマウスを用い、硝子体内に、hIL2-R α に対するモノクローナル抗体とバクテリア毒素を結合させたイムノトキシンを投与した。トキシン処理前後の摘出網膜を用いてオン-オフ型神経節細胞の電気生理学的検討および、トキシン処理前後のマウスを用いて視運動性眼振を測定した。

mGluR2をプロモーターとして作成されたマウス網膜ではコリン作動性アマクリン細胞にのみトランスジェンが発現しており、イムノトキシン投与によって同細胞が選択的に破壊されていることが免疫組織化学的に確認された。コリン作動性アマクリン細胞の欠落した網膜ではオン-オフ型神経節細胞の方向選択性が消失しており、個体レベルでは視運動性眼振の低下が確認された。

本研究によって以下の2点が明らかとなった。網膜方向選択的応答において、介在神経であるコリン作動性アマクリン細胞が中心的役割を果たしている。同細胞によって生じる方向選択的応答は、個体レベルにおいては、外界の動きに対する網膜上の画像のブレを軽減する視運動性眼球運動の獲得に寄与している。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

脳内神経ネットワークの詳細は多くが未解明である。本研究は、発生学的に中枢神経系に含まれ大脳皮質と同様の層構造を有する網膜を用いて、インターニューロンの機能について研究した。

多様な網膜神経節細胞の内、受容野内への光の出入りに際して一過性に反応するもの（オン-オフ型神経節細胞）は、

特定の方角に進行する光に選択的に強く反応する性質（方角選択性）を有することが知られている。主にウサギ網膜を用いた研究から同神経節細胞と密接に関連するインターニューロンとして、Starburst アマクリン細胞が注目されてきたが、方角選択的応答における役割は解明されていない。

イムノトキシンを利用した細胞破壊技術を利用し、マウスのStarburst アマクリン細胞を選択的に脱落させた後、摘出網膜を用いた電気生理学的検討および、覚醒マウスを用いた行動実験を行った。

Starburst アマクリン細胞の脱落によってオン-オフ型神経節細胞の方角選択性は消失し、個体レベルでは視運動性眼振の反応が低下した。従って、網膜の方角選択的応答にはStarburst アマクリン細胞が不可欠であること、さらに方角選択的応答は、外界の動きに対する網膜上の画像のブレを軽減する視運動性眼球運動の獲得に寄与していることが明らかとなった。

以上の研究はインターニューロンの役割を明らかにしており、神経ネットワークの構造及び機能の解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成15年12月8日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。