

博士論文審査報告書

論文題目：新しい脳機能解析のための多段階光遺伝学の確立と応用

申請者：伊藤 真理子

1. 論文内容の要旨

チャネルロドプシン2 (ChR2)は、緑藻類クラミドモナスから単離された、青色光を照射すると開く陽イオンチャネルである。あらかじめ ChR2 を発現させておいた神経細胞に青色光をあてると、細胞外の Na^+ が細胞内に流入し、人工的にその神経細胞を興奮させることができる。しかし、ChR2 を本当に狙った細胞だけで発現させることは難しかった。本論文では、まず、熱ショックタンパク質の制御配列を組み込んだトランスジェニックゼブラフィッシュに赤外線レーザーを照射することにより、狙った少数の細胞で蛍光タンパク質遺伝子を発現させることに、脊椎動物において初めて成功した。次に、赤外線レーザーを目的とする神経細胞、たとえば、左側の三叉神経細胞に照射して、ChR2 と蛍光タンパク質(EYFP)の融合タンパク質を発現させ、青色光を照射すると、体が右側に曲がる逃避行動が誘発された。この技術は、異なる波長の光を段階的に照射して、行動に関わる神経回路の解析を行うので、多段階光遺伝学と名付けた。さらにこの手法を応用し、胸ビレ（ヒトの前肢（腕）に相当）の動きを制御する未知の神経回路の探索を行った。その結果、視床下部の視索前野、ヒトの大脳皮質に相当する外套、視床隆起などに胸ビレの動きを誘導できる神経細胞が存在する事がわかった。一方、稚魚の胸ビレを両外転させながら体を屈曲させて方向転換する Munk's SCREAM と名付けた現象について記載をおこない、この行動を制御する領域が、後脳の後部あるいは脊髄にあることを明らかにした。

2. 論文審査結果

本論文で申請者は、赤外線レーザーを用いて外来遺伝子を発現させる事に脊椎動物ではじめて成功した。次にこの手法を発展させ、青色光を照射すると開く陽イオンチャネルを脳細胞や感覚神経細胞で発現させて、特定の行動を引き起こし、同時にその行動を制御する神経細胞を可視化する新しい技術を開発した。そして、これまで未知であった間脳や終脳にある前肢の行動を制御する神経回路を明らかにした。本論文で得られた技術は独自性が高く、様々な行動や脳の領域の研究に応用可能である。また、脊椎動物の歩行／遊泳運動を制御する前脳の神経回路を単一～少数の神経細胞のレベルから解析することに成功しており、今後の発展が期待できる。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文として価値のあるものと認める。

また、平成25年1月28日、論文内容およびこれに関連する事項について試問を行っ

た結果、合格と判定した。

主査： 八田 公平 印

副査： 渡辺 憲二 印

： 水島 恒裕 印

： 吉原 良浩 印

(独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター
シナプス分子機構研究チーム シニア・チームリーダー)