

# 小脳回路発達の分子機構

## Molecular mechanisms underlying cerebellar circuit development

渡辺雅彦（北海道大学大学院医学研究科）

プルキンエ細胞は小脳における主要な情報処理ニューロンで、協調運動や運動学習機能において中心的役割を果たしている。この情報処理の基盤となるプルキンエ細胞の興奮性神経回路は、ユニークな構造的および機能的特性を備えている。プルキンエ細胞の遠位樹状突起には、約10万本の平行線維が膨大な体性感覚情報と運動情報を運んでくる。一方、下オリーブ核に由来する一本の登上線維は、ちょうど樹木に蔭が巻付くように近位樹状突起を支配する。登上線維の活動と同期して発火した平行線維シナプスには長期抑制として知られるシナプス可塑性が発現し、これが運動学習の基盤と考えられている。また、発達段階での平行線維シナプス形成が障害されると、登上線維による支配様式は幼若期である多重支配が残存し、著明な小脳性運動失調が発症する。

これまで、我々は、平行線維・プルキンエ細胞間シナプスに特異的なグルタミン酸受容体 GluR・2 を欠失する遺伝子ノックアウトマウスの回路解析を行ってきた。GluR・2 の欠失により、遠位樹状突起における平行線維とプルキンエ細胞スパインとの間のシナプス形成率が低下して多数のフリースパインが生じ、プルキンエ細胞当たりの平行線維シナプスは約半分にまで減少する。さらに、登上線維の支配にも遠位拡大化が二次的に誘導され、これが周囲のプルキンエ細胞の遠位樹状突起にも波及することにより、遠位型の多重支配が生じることを明らかにした。これらの事実は、GluR・2 が平行線維側の強化分子として平行シナプス形成を強化し、登上線維支配の過度な遠位化を防ぐ分子機構であることを示している。我々は、これと拮抗する登上線維側の強化分子機構の存在を予測し、その分子の実体として登上線維活動によりカルシウム流入を誘導する P/Q 型カルシウムチャネル・1A に着目した。・1A 欠損マウスでは、登上線維支配の近位退縮化が生じ、樹状突起の基部および細胞体に対する近位重複型の多重支配が生じた。一方、平行線維は本来の遠位樹状突起にとどまらず、近位樹状突起から細胞体にまで支配が拡大していた。以上の結果より、プルキンエ細胞のシナプス形成は異種入力線維間の激しい競合を基盤として発達することを示しており、これがそれぞれ入力線維に特異な強化分子機構に立脚していることを物語っている。NMDA 型グルタミン酸受容体を介するカルシウム流入は、臨界期における体性感覚野や視覚野での競合的シナプス改築を制御していることが広く知られている。我々の研究成果は、神経活動に伴うカルシウム流入が小脳における機能的シナプス回路成熟にも重要な鍵となっていることを示している。RR2002 のプロジェクトでは、これらの下流で機能する共通分子機構の解明を目指したいと考えている。