

Neuron, **91**, 1097-1109 (2016)

“The Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 1 Mediates Experience-Dependent Maintenance of Mature Synaptic Connectivity in the Visual Thalamus.”

Narushima M, Uchigashima M, Yagasaki Y, Harada T, Nagumo Y, Uesaka N, Hashimoto K, Aiba A, Watanabe M, Miyata M, Kano M.

生後発達において形成された神経回路はその後にも必要なシナプスの強化や不必要なシナプスの除去など適切な制御によって保たれることが必要だが、その分子メカニズムには不明な点が多い。本研究では、視覚における神経回路の成熟に着目し、代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ 1 (mGluR1) が外側膝状体 (網膜神経節細胞の軸索の投射先で外側膝状体からは一次視覚野に投射される) における成熟した神経回路の維持に必要であることを明らかにした。外側膝状体における mGluR1 の発現は、生後 10 日 (マウスが開眼する前) までは低いが、その後上昇する (Fig. 1)。著者らは、神経節細胞—外側膝状体の神経回路の成熟過程を 3 段階に分け、野生型のマウスと mGluR1-KO マウスの神経回路形成を比較した。第 1 段階 (生後 9-12 日、神経回路の発達、シナプス増加) および第 2 段階 (生後 22-24 日、シナプス強化および不要なシナプスの除去) では野生型と KO マウスでは差は見られなかったが、第 3 段階 (生後 28-34、神経回路の成熟・メンテナンス) において、野生型では神経回路の成熟が保たれるのに対して、KO マウスでは未熟な新たな神経回路が増えた (Fig. 2)。この事は、mGluR1 が神経回路の維持に必要であることを示している。先行研究により、開眼後に暗闇で飼育することにより神経回路に異常が生じることがわかっているため (未熟な神経回路の形成)、KO マウスを生後 21 日より 7-12 日間暗闇環境下で飼育した。野生型マウスでは暗闇飼育により未熟な神経回路の形成が認められたが、KO マウスでは通常飼育と暗闇飼育に差は認められなかった (Fig. 3)。このことは、暗闇飼育による未熟な神経回路形成が mGluR1 の不活性化によるものであることを示唆している (暗闇飼育による加算的な効果が認められなかったため)。次に著者らは、薬理学的手法および RNA 干渉を用いて、mGluR1 による神経回路の維持について調べた。mGluR1 アンタゴニストである CPCCOEt および miRNA により mGluR1 を阻害すると、未熟な神経回路が増加し (Fig. 4)、KO マウスに mGluR1 を発現させるレスキュー実験および mGluR1 アゴニスト投与 (DHPG+Ro 67-4853) では、未熟な神経回路の形成が抑制された (Fig. 5 & 6)。これらの実験結果より、第 3 段階で成熟な神経回路が維持されるには mGluR1 の活性が必須であることが明らかになった。最後に mGluR1 の外側膝状体細胞内の局在を調べた所、視神経節細胞—外側膝状体シナプスよりも一次視覚野からのフィードバック投射により形成されるシナプスにより多くの mGluR1 が局在していることが明らかになった (Fig. 7)。このことは、視覚野からのフィードバックによる mGluR1 活性が、視神経節細胞—外側膝状体の神経回路を調節していることを示唆している。本研究により、第 3 段階における mGluR1 の活性が開眼後の視覚経験依存的な神経回路の形成および維持に必須であることが明らかになった。