

**【目的】** 神経細胞から分岐し伸びる樹状突起は、ひとつの構造体として数百から数千にもものぼる他の軸索終末からのシナプス伝達を受け取り、複数のポストシナプス構造やタンパク質組成を変化させることで認知・情動・感覚情報処理などの高次的機能を支える役割を担っていることが知られている。このように樹状突起は多数のシナプス伝達を受け取ることで神経回路における情報のハブとしての役割を担っているとされているが、情報処理に際しての突起内における詳細な分子メカニズムについてはいまだ不明な部分が多い。そこで本研究では、樹状突起内においてシナプス伝達に重要なグルタミン酸受容体を輸送するキネシン分子モーター-KIF5A に着目して、マウス視覚野内に存在する樹状突起内の分子メカニズムの詳細を解明するため、主に二光子顕微鏡を用いた  $Ca^{2+}$  イメージングによって解析を行った。マウス視覚野には生後 21 日から 35 日までの間に、臨界期と呼ばれる神経可塑性が一過的に高まる時期が存在するが、その期間中の分子モーターによる視覚野ニューロンの可塑性への寄与を解析することで、視覚機能の正常な発達の基盤となる分子メカニズムをより正確に理解できると同時に、成熟した脳における視覚機能発達障害の治療法創出に貢献することができると考えられる。

**【方法】** Kif5a-flox マウスと  $Ca^{2+}$  イメージングによく用いられる Thy1-GCaMP6s 導入マウスを掛け合わせることでダブルノックインマウスコロニーを形成し、臨界期開始直前の視覚野に Cre 発現アデノ随伴ウイルスを微量注入した。微量注入から 10 日ほど経過した視覚野における分子モーター-KIF5A とその積み荷とされるグルタミン酸受容体についてのタンパク質発現量解析と  $Ca^{2+}$  イメージングによる神経活動パターン解析を行った。

**【結果】** まず、Cre 発現アデノ随伴ウイルスを微量注入したダブルノックインマウスについてイムノブロッティングによるタンパク質発現量解析を行ったところ、Cre-loxP システムによりマウス視覚野内において KIF5A は著しくその発現量を落としていた。また、輸送タンパク質である KIF5A の積み荷とされるグルタミン酸受容体 GluR1 についても同様にその発現量を落としていた。一方で、KIF5A と同じ kinesin-1 というグループに含まれる KIF5B と、GluR1 とは違う別のサブユニットである GluR2 についてはその発現量に変化は見られなかった。また、神経活動が起こった際に蛍光を発するタンパク質 (GCaMP6s) を用いることで発現量解析と同様に Cre 発現アデノ随伴ウイルスを微量注入したマウスの  $Ca^{2+}$  イメージングを行ったところ、ウイルスを注入されたマウスは視覚刺激に対する応答性を減弱させていることがわかった。一方で、観察した視覚野内神経細胞の各活動パターンを詳細に解析したところ、ウイルスを注入されたマウスでも方位選択性あるいは方向選択性を有した神経細胞の数は変化がなかった。これらのことから、分子モーター-KIF5A は樹状突起内において積み荷であるグルタミン酸受容体 GluR1 の発現量を維持する役割を担っており、KIF5A が無くなってしまうと受容体分配が滞ることで視覚機能においては視覚刺激に対する応答性が弱まってしまうことが判明した。

アデノ随伴ウイルスを用いた一次視覚野特異的な *Kif5a* 遺伝子ノックアウトによるニューロン応答性の変化

