

BMP-2 gates activity-dependent stabilization of primary dendrites during mitral cell remodeling

藍原, 周平

<https://hdl.handle.net/2324/4496006>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : (c)2021 The Author(s).

氏名： 藍原 周平

論文名： BMPR-2 gates activity-dependent stabilization of primary dendrites during mitral cell remodeling

(BMPR-2は僧帽細胞の再編成における神経活動依存的な主樹状突起安定化を制御している)

区分： 甲

論文内容の要旨

発達期の神経細胞は初めに過剰な数の神経突起を伸ばし、その後分子や神経活動などの入力に応じてそれらを再編成する。例えばマウス嗅球の僧帽細胞は、最初に多数の樹状突起を伸ばすが、出生後の発達期に一つの樹状突起を安定化させ、その他を刈り込むことが知られている。しかし、僧帽細胞がどのようにして選択的に樹状突起の安定化や刈り込みを行うのかはわかっていない。この問題を解明するために私はCRISPR/Cas9と子宮内電気穿孔法を組み合わせたノックアウトスクリーニングを行い、その結果BMPR-2が樹状突起の選択的な安定化のための重要な因子であることを発見した。Bmpr2のノックアウトとそのレスキュー実験から、BMPR-2がリガンド非依存的にLIMKを抑制することで、樹状突起の不安定化に寄与していることがわかった。それとは対照的に、BMPR-2に対するアゴニスト・アンタゴニストの過剰発現の実験結果から、BMPR-2はリガンド結合により樹状突起を安定化させることがわかった。これはリガンド結合により、LIMKがBMPR-2の抑制から解放されるからだと考えられる。また遺伝子操作実験やFörster共鳴エネルギー移動イメージングを行うことで、リガンド結合によって抑制が解除されたLIMKがNMDA受容体、Rac1などを介して活性化されることを明らかにした。さらにこのLIMKがアクチン線維形成を促進することで、樹状突起を安定化させることを示した。以上のことから、僧帽細胞の選択的な樹状突起安定化は、BMPリガンドと神経活動の共入力により保証されていることが明らかとなった。