The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | Role of TRPM1 channel in retinal circuit development |
| Author(s) | 小塚, 孝司 |
| Citation | 大阪大学, 2018, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/69655 |
| rights | |
| Note | やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

# 論　文　内　容　の　要　旨

| 氏　名　（　　小　塚　孝　司　　） | |
|---|---|
| 論文題名 | Role of TRPM1 channel in retinal circuit development<br>（網膜神経回路形成におけるTRPM1チャネルの役割） |

論文内容の要旨

Neurotransmission plays an essential role in neural circuit formation in the central nervous system (CNS). Although neurotransmission has been recently clarified as a key modulator of retinal circuit development, the roles of individual neuronal activity are not yet fully understood. In the current study, I investigated the role of neuronal activity of ON bipolar cells in development using mutant mouse lines of both sexes in which neurotransmission from photoreceptor cells to ON bipolar cells is abrogated. I found that deletion of the ON bipolar cation channel TRPM1 results in the abnormal contraction of rod bipolar terminals and a decreased number of their synaptic connections with amacrine cells. In contrast, these histological alterations were not caused by a disruption of total glutamate transmission due to loss of the ON bipolar glutamate receptor mGluR6 or the photoreceptor glutamate transporter VGluT1. In addition, *TRPM1* deficiency led to the reduction of total dendritic length, branch numbers, and cell body size in AII amacrine cells. Activated Goα, known to close the TRPM1 channel, interacted with TRPM1 and induced the contraction of rod bipolar terminals. Furthermore, overexpression of Channelrhodopsin-2 partially rescued rod bipolar cell development in the *TRPM1*$^{-/-}$ retina, whereas the rescue effect by a constitutively closed form of TRPM1 was lower than that by the native form. Our results suggest that TRPM1 channel opening is essential for rod bipolar pathway establishment in development.

様式 7

# 論文審査の結果の要旨及び担当者

| 氏　名　（　小塚　孝司　） | | |
|---|---|---|
| 論文審査担当者 | （職） | 氏　名 |
| | 主 査　教授 | 古 川　貴 久 |
| | 副 査　教授 | 山 本　亘 彦 |
| | 副 査　教授 | 八 木　健 |
| | 副 査　教授 | 佐 藤　真 |

## 論文審査の結果の要旨

小塚孝司君は、網膜のON型双極細胞の活動を司る陽イオンチャネルTRPM1の欠損マウス網膜の解析を通じて、正常な網膜ON神経回路に神経活動が必要であることを明らかにした。TRPM1は視細胞から神経伝達を受けたON型双極細胞の神経活動を担う陽イオンチャネルであり、TRPM1の欠損によってON型双極細胞の活動は消失する。申請者がTRPM1欠損マウス網膜を解析したところ、ON型双極細胞の一種である桿体双極細胞の軸索末端の縮小、さらに桿体双極細胞がシナプスを形成するAIIアマクリン細胞の樹状突起形成不全が観察された。一方で、ON型双極細胞への神経伝達が遮断されているmGluR6やVGluT1欠損マウス網膜ではそれらの表現型は観察されなかった。申請者はTRPM1チャネルの阻害因子であるG蛋白質Goαの過剰発現実験や、チャネルロドプシン２によるレスキュー実験を通して、TRPM1を介した桿体双極細胞への陽イオンの流入が網膜神経回路形成に重要であることを示した。以上のことから、申請者は正常な網膜ON神経回路形成にTRPM1チャネルを介した神経活動が必要であることを明らかにした。この研究は、網膜神経回路に神経活動が必要であることを示す新たな知見であり、中枢神経系の神経回路形成メカニズムの解明に貢献し、神経科学の発展に寄与することが大きい。よって、申請者が博士の学位を授与されるにふさわしいと判断する。