

- jee, J., & Bhowmick, N.A. (2011) *Oncogene*, 30, 167-177.
- 11) Cadd, V.A., Hogg, P.J., Harris, A.L., & Feller, S.M. (2006) *BMC Cancer*, 6, 155.
 - 12) Dabiri, G., Tumbarello, D.A., Turner, C.E., & Van de Water, L. (2008) *J. Invest. Dermatol.*, 128, 2518-2525.
 - 13) Inui, S., Shono, F., Noguchi, F., Nakajima, T., Hosokawa, K., & Itami, S. (2010) *J. Dermatol. Sci.*, 58, 152-154.
 - 14) Hornigold, N., Craven, R.A., Keen, J.N., Johnson, T., Banks, R.E., & Mooney, A.F. (2010) *Kidney Int.*, 77, 329-338.
 - 15) Kim-Kaneyama, J.R., Takeda, N., Sasai, A., Miyazaki, A., Sata, M., Hirabayashi, T., Shibamura, M., Yamada, G., & Nose, K. (2011) *J. Mol. Cell Cardiol.*, 50, 77-86.

金山 朱里

(昭和大学医学部生化学教室)

Hydrogen peroxide-inducible clone 5 (Hic-5) as a potential therapeutic target

Joo-ri Kim-Kaneyama (Department of Biochemistry, Showa University School of Medicine, 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555, Japan)

好熱菌新規リシン生合成経路の制御機構

1. はじめに

リシンはタンパク質に含まれる天然アミノ酸で、リシンを生合成できない哺乳類の必須アミノ酸として知られている。細菌では、リシンはジアミノピメリン酸 (DAP) という中間体を経て生合成される。DAP はほとんどの細菌の細胞壁合成成分であるペプチドグリカンの構成要素であるため、DAP を経るリシン合成経路は細菌にとって必須なものと考えられていた。筆者らは、高度好熱性細菌 *Thermus thermophilus* が、細菌として初めて、リシンを 2-オキソグルタル酸 (2-OG) を初発物質とし、 α アミノアジピン酸 (2-アミノアジピン酸; AAA) を経由して生合成することを見出し¹⁾、各酵素の構造と機能、および酵素活性や遺伝子発現の制御機構を解析してきた²⁾。最近、同リシン生合成の後半にあたる AAA がリシンに変換される過程において、AAA のアミノ基がタンパク質により保護される初めての例を見出した³⁾。このタンパク質は各生合成酵素に効率よく認識されるためのキャリアタンパク質となっておりと推定される。本ミニレビューでは、このユニークなリシン生合成経路とともに、その制御機構について紹介する。

2. AAA を経るリシン生合成経路

リシンは、カビ、酵母などの下等真核生物では 2-OG から AAA を経て生合成されることが知られていた。その生合成経路のどの反応も DAP を経由するリシン生合成経路の反応との類似性がないことから、DAP 経路と AAA 経路は独自に進化したものと考えられていた。これら下等真核生物におけるリシン生合成では 2-OG を初発物質として 5 段階の反応で AAA が合成され、そのうち AAA はサッカロピンという化合物を経て、リシンへと変換される (図 1)。下等真核生物以外では、ユーグレナ藻や古細菌 *Thermoproteus neutrophilus* において、AAA を経由してリシンが生合成されるという報告があるものの^{4,5)}、それらについて詳細な解析は行われていない。著者らは、*T. thermophilus* のリシン生合成は AAA までは酵母などと同様に進行するが、その後はサッカロピンを経ず、アルギニン生合成に類似した反応により合成されることを生合成酵素の機能解析から明らかにしている (図 1)。

3. LysX/LysW を介したアミノ酸修飾システム

アルギニン生合成において、グルタミン酸は 4 段階の反応でオルニチンに変換され、オルニチンはその後アルギニンへと変換される。同生合成では、グルタミン酸側鎖がリン酸化、還元されて生じるセミアルデヒド中間体が不安定で、容易に末端のカルボキシル基と環化してしまうため、効率の良い生合成のためには、分子内環化を防ぐ必要がある。そこでアルギニン生合成では、まず最初にグルタミン酸のアミノ基がアセチル CoA を用いてアセチル化され、そのうち側鎖の変換反応が進行し、オルニチン側鎖が完成した後にアセチル基が除去される。

T. thermophilus のリシン生合成後半部である AAA からリシンへの変換反応は、アルギニン生合成のグルタミン酸からオルニチンへの反応に類似している。リシン生合成においても、AAA からリシンへの変換は不安定なセミアルデヒド中間体を経由するため、同様な保護が必要だが、リシン生合成ではアルギニンの場合とは全く異なる保護機構が働いている。リシン生合成においては、AAA のアミノ基は、LysW と名付けた 54 アミノ酸からなるタンパク質の C 末端 Glu54 の側鎖カルボキシル基とのイソペプチド結合形成により保護される。この反応はアセチル CoA を用いるアセチル化反応とは全く異なり、ペプチドグリカン生合成に関わる D-Ala-D-Ala 合成酵素やグルタチオン合成酵素などのペプチド結合を形成する酵素のパラログである

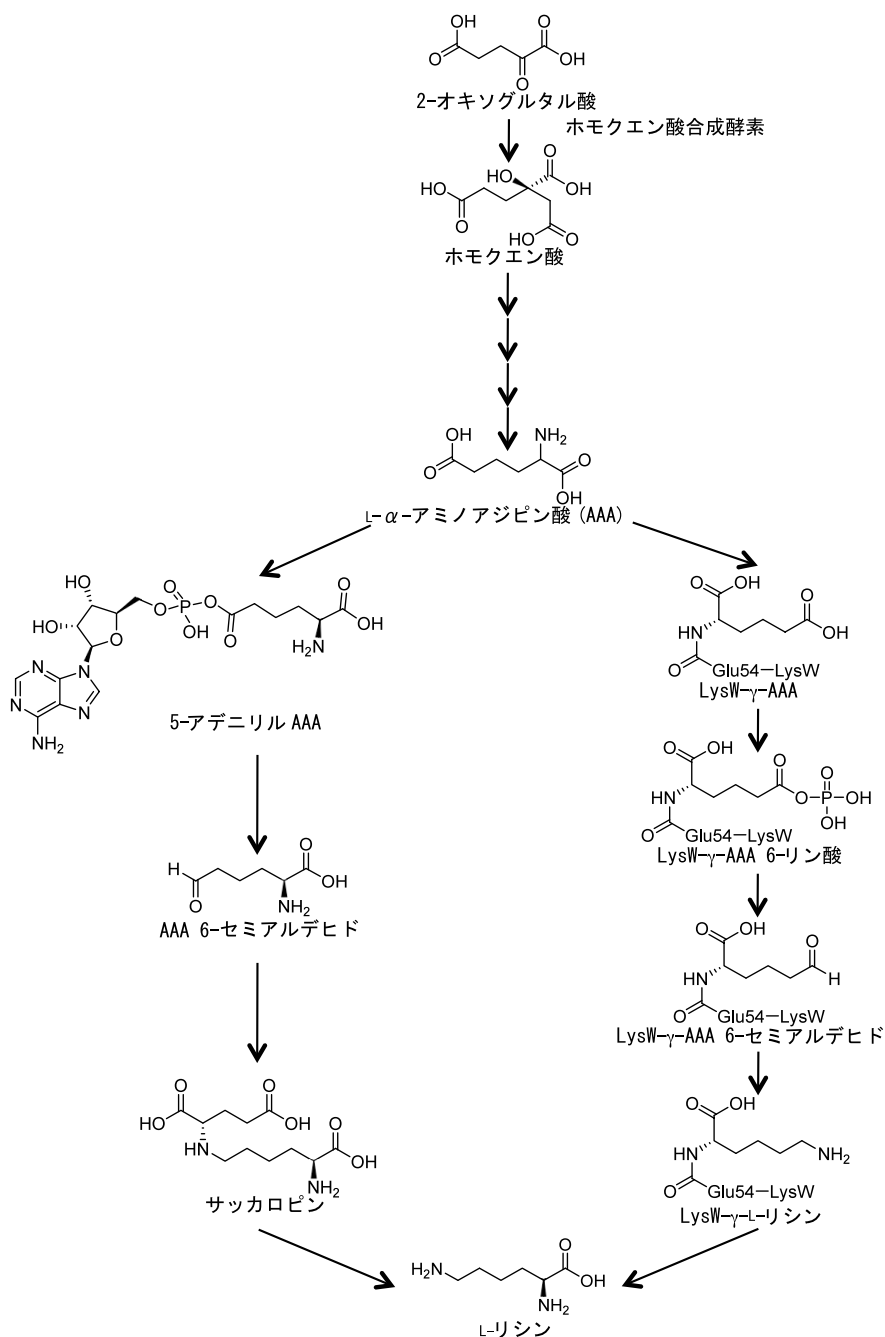


図1 AAA を経る二つのリシン合成経路

LysX が、LysW の C 末端 Glu54 の側鎖カルボキシル基を ATP を用いてリン酸化することで活性化し、AAA のアミノ基と縮合させるものである。

5. キャリアタンパクとしての LysW

AAA は、自身のアミノ基が LysW により修飾保護され

たのち、LysW が付加されたまま LysZ、LysY、LysJ、LysK というそれぞれアルギニン合成において類似反応を行う酵素のパラログによって、その側鎖がリシン側鎖へと変換され、最終的に LysW が切り離されてリシンが遊離する (図 1)。

各酵素の結晶構造等によれば、リシン合成酵素はいず

れも活性中心を含むクレフトが正に帯電している。その一方で、LysWは強く負に帯電していることから、リシン生合成酵素とLysW(誘導体)が静電的に相互作用するものと推測された。実際に、最後のリシンをLysWから切り離す酵素LysKについて調べてみたところ、高い親和性を示すためにはC末端13アミノ酸残基だけでなくLysWの全長が必要であった³⁾。これらの事実は、直接的に反応には関わらないLysWのN末側の球状ドメインがリシン生合成酵素に認識されるために必要とされていることを意味している。こうした役割から、LysWは効率の良いリシン生合成のためのキャリアタンパク質(carrier protein)として機能していると解釈できる。

キャリアタンパク質は脂肪酸生合成や非リボソーム型ペプチド生合成で見いだされている。それらはアシルキャリアプロテイン(ACP)、ペプチジルキャリアプロテイン(PCP)と呼ばれ、低分子化合物はいずれもキャリアタンパク質中のSer残基に結合したホスホパントテン酸のイオウ原子とチオエステルを形成し結合しているのに対し、リシン生合成ではそれがイソペプチド結合となっている。脂肪酸生合成においてキャリアタンパク質は静電的な相互作用により、酵素に認識されているといわれている⁶⁾。ACP、PCPとLysWの間にはアミノ酸配列上の相同性が存在しないものの、酵素がキャリアタンパク質を認識する際に働く静電相互作用はキャリアタンパク質の認識において共通なものかもしれない。ACPやPCPは基質のカルボキシル基に結合するのに対し、LysWは基質のアミノ基に結合することで機能するキャリアタンパク質である。今後アミノ基修飾に関わるLysW様キャリアタンパク質が発見されるかどうか興味を持たれるところである。

6. リシン生合成酵素のフィードバック阻害機構

細菌は、自身の生育する環境中に十分量のアミノ酸が存在する場合は、アミノ生合成をストップし、アミノ酸を外界から取り込むことで、原料やエネルギーの無駄な消費を抑える。ホモクエン酸合成酵素(HCS)はリシン生合成の初発反応を触媒する酵素で、アセチルCoAからアセチル基を2-OGに転移し、ホモクエン酸を合成する。アミノ酸生合成の初発反応を触媒する酵素によく見られるように、HCSは最終産物であるリシンによって阻害される。HCSのパラログにロイシン生合成における初発酵素である2-イソプロピルリンゴ酸合成酵素(IPMS)がある。IPMSもまたHCSの場合と同様に基質(2-オキソイソ吉草酸)にアセチルCoAのアセチル基を転移する反応を触媒し、最

終産物であるロイシンにより阻害される。結核菌由来のIPMSの結晶構造によれば、IPMSは相同なサブユニット二つからなる二量体酵素で、個々のサブユニットはN末端側からTIM(Triosephosphate isomeraseの各下線部の文字をとって命名)バレル構造を持つ触媒ドメイン、リンカードメイン、制御ドメインにより構成される。二つのサブユニットは触媒ドメイン間と制御ドメイン間、そして触媒ドメインとリンカードメインとの間で相互作用し、阻害剤であるロイシンはC末端の制御ドメイン間に結合する。実際にフィードバック耐性を示す変異も結晶構造で見られるロイシン結合部位近傍に見出されることから、ロイシンの制御ドメインへの結合が、IPMSにフィードバック阻害を誘起する原因となっていると考えられている。しかしながら、ロイシン結合型と基質結合型に顕著な構造変化が見られず、制御ドメインへのロイシンの結合がどのような機構でIPMSを阻害するかは明らかではない。

IPMSとパラログであるものの、HCSではリンカードメインの後半部以降、さらにはC末端の制御ドメインを欠いており、IPMSとは異なるフィードバック阻害の機構が存在することが予想された。筆者らは*T. thermophilus*のHCSの酵素学的な解析において、基質である2-OGにリシンが拮抗的に阻害をすることを見出した⁷⁾。従ってリシンが基質結合部位に結合することによりHCSを阻害する可能性が示唆されるものの、阻害剤のリシンと基質である2-OGとでは、化学構造が異なることに加え、*T. thermophilus*のHCSと同様にC末端の制御ドメインを欠く出芽酵母のHCSにおいて、リシン耐性を示す変異がC末端のリンカードメイン前半部に見いだされたこと⁸⁾、さらには基質を結合した場合と阻害剤を結合した場合で大きな構造変化がある場合に、見かけ上拮抗阻害に見える可能性があること⁹⁾などから、リシンと2-OGがHCSの同一部位に結合することに関しても疑問があった。そこで筆者らは、*T. thermophilus*のHCSについて、2-OG、反応産物であるホモクエン酸、そして阻害剤であるリシンを結合した複合体の構造を決定することに成功した¹⁰⁾。

HCSもIPMSと同様に相同なサブユニット2個からなる二量体酵素であり、その触媒ドメインはTIMバレル構造を取っていた。それ以降に続くC末のリンカードメインの前半部分は、二量体のもう一方のサブユニットのバレルの穴をふさぐように配置している。ホモクエン酸複合体と2-OG複合体の構造を比較すると、ホモクエン酸は2-OGとHCSのほぼ同じ位置に結合しており、唯一の基本的な違いはホモクエン酸複合体において、アセチルCoA由来

の C1 カルボキシル基が結合している点だけである。同 C1 カルボキシル基は、もう一方のサブユニットのリンカードメイン由来の His292* (以下、アスタリスクはもう一方のサブユニット由来のアミノ酸残基を示す) の窒素原子と水素結合を形成している。出芽酵母の HCS において触媒機構が解析され、以下のような反応機構が提案されている¹¹⁾。2-OG とアセチル CoA が HCS に結合した後、一般塩基がアセチル CoA の末端メチル基からプロトンを引き抜くことで生じたエノール型のアセチル CoA が 2-OG の C2 原子を求核攻撃し、ホモシトリル CoA を生じる (図 2A&B)。最終段階として金属に結合した水がホモシトリル CoA をホモクエン酸と CoA へと加水分解する (図 2C)。Qian らは、出芽酵母の HCS の部位特異的変異体の解析に

より、*T. thermophilus* の HCS における Glu137 および His292* に相当する保存残基が “Catalytic dyad” を形成し、His292* がアセチル CoA からのプロトンを引き抜き、Glu137 がプロトン化された His292* を安定化すると推測している¹¹⁾。著者らが決定した HCS の構造にはアセチル CoA の結合は見られなかったが、HCS や IPMS のパラログであるシトラリノ酸合成酵素のピルビン酸・アセチル CoA 複合体の構造¹²⁾ を照らし合わせることで、反応機構が推定できる。著者らが決定した結晶構造において、His292* はホモクエン酸の C1 カルボキシル基と相互作用している (図 2E)。上述した結晶構造の比較により、この C1 カルボキシル基はアセチル CoA の転移するアセチル基中のメチル基の近傍に位置すると推測される (図 2D)。し

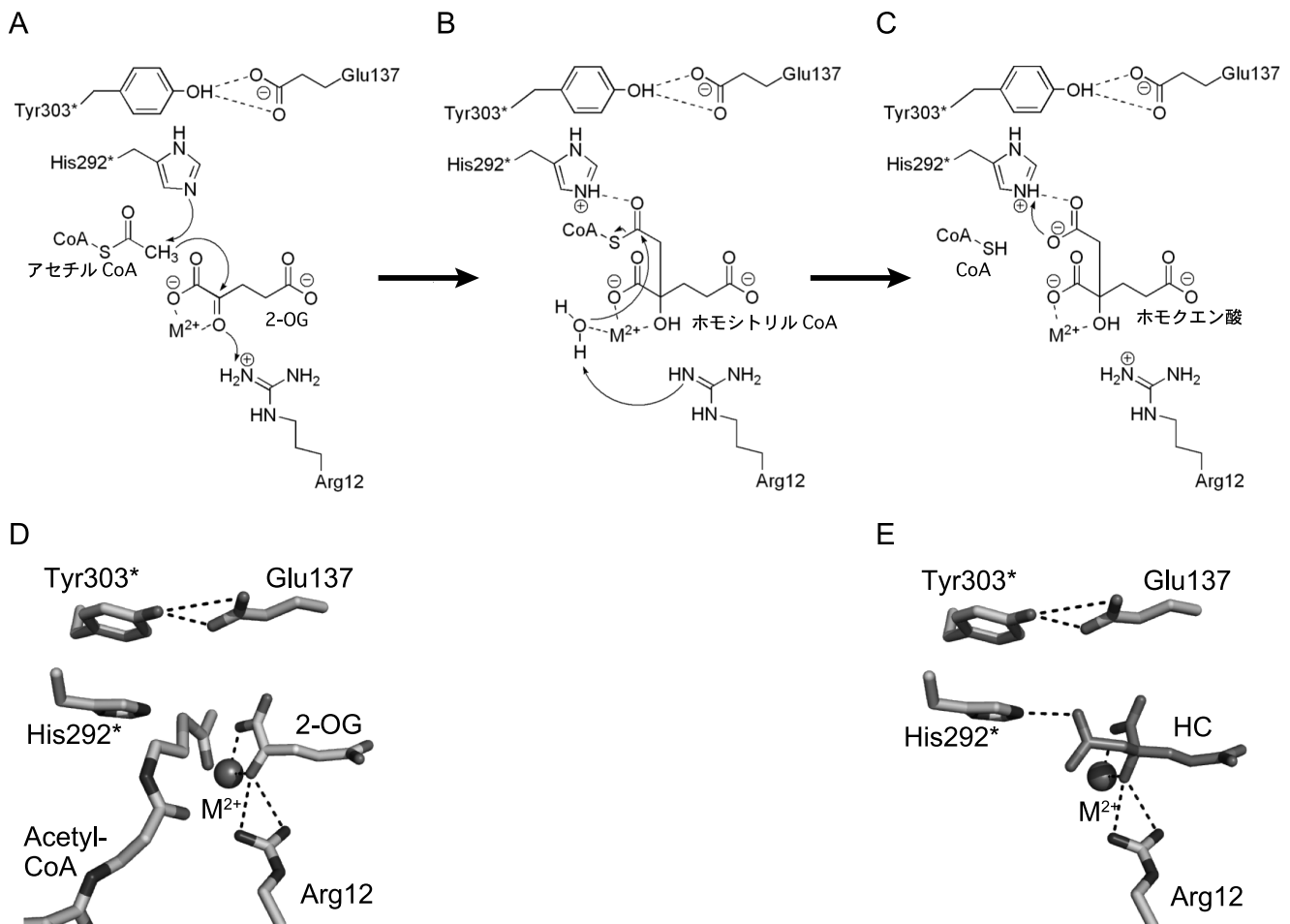


図 2 HCS の推定反応機構

A, His292* によるアセチル CoA 末端メチル基からのプロトンの引き抜き。B, 生成するホモシトリル CoA 中間体。C, ホモクエン酸の生成。D, *T. thermophilus* の HCS-2-OG 複合体の結晶構造に、シトラリノ酸脱水素酵素-アセチル CoA 複合体の結晶構造からアセチル CoA 部分を重ねたモデル構造。E, 反応産物であるホモクエン酸が結合した構造。

たがって、His292*がアセチル基からのプロトンの引き抜きを担う一般塩基として機能することが構造の上からも支持される。また、ホモシトルル CoA の加水分解の際に、プロトン化された His292*および保存された Arg12 が、それぞれ一般酸、一般塩基として機能するものと考えることが出来る。その一方、“Catalytic dyad”を形成すると予想された Glu137 は His292*とは離れた位置に存在し、直接的な相互作用は認められない (図 2D)。Glu137 は His292*と π - π 相互作用をしている Tyr303*と水素結合を形成している。構造からは、Glu137 の機能は Tyr303*を固定することで His292*が活性発現に適した位置に固定する役割を持っているものと考えた方が良さそうである。

さて、次の問題はリシンがどのような機構で HCS を阻害するのかということである。触媒ドメインを構成する TIM バレル構造について、リシン結合型のものとは 2-OG 結合型ものを比較すると、両者の主鎖構造にはほとんど変化が認められなかった。しかしながら、リシンは基質の 2-OG とほぼ同じようなかたちで基質結合部位に結合している (図 3A, B)。それも両化合物に共通な α カルボキシル基だけでなく、側鎖までもがほぼ同じ位置に見出される。このために、主鎖構造にはほとんど変化が認められないものの、付近に存在するアミノ酸残基が側鎖の位置を大きく変えることで、化学構造が異なる両方の化合物が同位置に結合することを可能にしている (図 3A, B)。2-OG の側鎖の C5 カルボキシル基は His72, Arg133 の側鎖とイオン結合に加えて、水分子を介する Ser135 との水素結合により安定に認識されている。一方、リシン結合型では、

リシンの ϵ アミノ基は Asp92 および Ser135 側鎖によって認識されている。それに伴って、2-OG の側鎖の C5 カルボキシル基を認識していた His72, Arg133 の側鎖は大きく方向を変え、リシンの ϵ アミノ基との電氣的反発を回避している。基質および阻害剤の結合に際して TIM バレル内のアミノ酸側鎖が大きく変化しているのに加えて、TIM の一方の穴をふさぐように位置し、活性中心残基 His292*を提供している C 末のリンカードメインにさらに大きな構造変化がみられる (図 3A, B)。基質や反応産物結合型では His292*が存在する領域は α ヘリックスを形成しているが、リシンの結合により、この近傍の領域が二次構造をもたないランダムコイル状態となる。これにより、His292*は大きく位置を変え、活性中心としての役割を果たすことができなくなる。また、アセチル CoA のアセチル基が入る位置に入り込んだ Tyr297*は、リシンの α アミノ基と水素結合形成することで、阻害型構造を安定化するのがわかる。

以上、様々な複合体の結晶構造を決定することで、基質結合部位にリシンが結合することで HCS を阻害することを明らかにすると同時に、リシン結合により TIM バレル内におけるアミノ酸側鎖間の水素結合ネットワークの掛け替えとそれに呼応する C 末端領域の大きな構造変化が誘起され、不活性型が安定化することを明らかにすることができた。

7. リシン生合成酵素遺伝子の発現調節機構

アミノ酸生合成の調節に関しては、上述した生合成経路

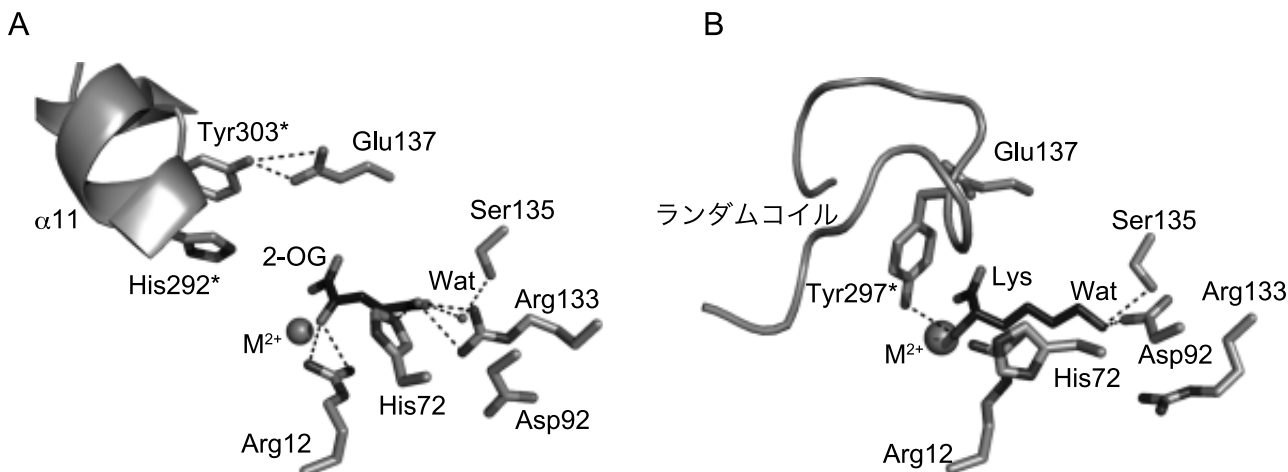


図 3 基質 2-OG と阻害剤リシンが結合した場合のコンフォメーション変化

A, 2-OG 複合体. B, リシン複合体. 2-OG 複合体で活性中心残基 His292*を提供する α 11 が、リシン複合体ではランダムコイルとなる。同時に His292*を活性中心から遠ざけ Tyr297*が不活性型構造を安定化する。

初発酵素のフィードバック阻害に加えて、フィードバック抑制と呼ばれる生合成遺伝子の転写制御が存在する。上述した初発酵素 HCS をコードする遺伝子を含むリシンの主要生合成酵素遺伝子クラスターは *hcs-lysT-lysU-lysV-lysW-lysX-lysY-lysZ* の 8 個の遺伝子により構成されている。これらの遺伝子はオペロンを構成し単一の mRNA として転写される。同転写物は HCS の翻訳開始コドン ATG の 111 bp 上流を転写開始点としている。この 111 bp の領域は幾つかの回文配列が見られ、複雑な二次構造を取りうるものと想像された。さらにこの領域には 14 アミノ酸からなる短いペプチドをコードする Open reading frame が見られ、その 6, 7 番目にリシンコドン AAA が並んで存在していた。このような特徴は大腸菌などのアミノ酸生合成酵素遺伝子の転写制御に見られるアテニューエーション制御を思い起こさせるものであった。著者らは、この短いペプチドをコードする領域がリシン存在下における転写抑制を担うこと、短いペプチドが実際に翻訳されていること、さらには二つ並んだリシンコドンがリシンによる転写抑制に必須であることを明らかにした (図 4)¹³⁾。

先に述べたように *T. thermophilus* のリシン生合成系の後半部分の反応は、アルギニン生合成系の前半部分の反応と類似している。同リシン生合成系の酵素が示す興味深い点の一つは、その中の幾つかはアルギニン生合成における対

応する反応をも触媒することが出来る点である^{14,15)}。上述したようにアミノ酸生合成に関わる酵素遺伝子の発現は、しばしば最終産物によって転写調節を受ける。したがって、リシン生合成酵素遺伝子の発現が、リシンだけでなくアルギニンによっても調節されている可能性が考えられ、実際にアルギニン生合成のレプレッサーである ArgR が主要リシン生合成酵素遺伝子のプロモーター領域に結合し転写抑制を起こすことが示されている¹⁶⁾。リシン生合成がリシンとアルギニンという塩基性アミノ酸に制御されている意味については、現在では明らかではない。ほとんどの細菌において、細胞壁のペプチドグリカンには DAP が含まれているが、*T. thermophilus* の場合には DAP の代わりにアルギニン生合成における中間物質であるオルニチンが含まれている¹⁷⁾。ArgR による阻害は、リシン生合成酵素がオルニチンの生成にも部分的に関与することと何らかの関係があるのかもしれない。

8. おわりに

T. thermophilus において、リシンは通常の細菌に見られる常識的なものとは異なる経路で生合成されるだけでなく、生合成を構成する酵素が多機能であったり、生合成調節機構も酵素、遺伝子レベルでユニークなものであった。こうしたユニーク系がどのようにして出来上がっていった

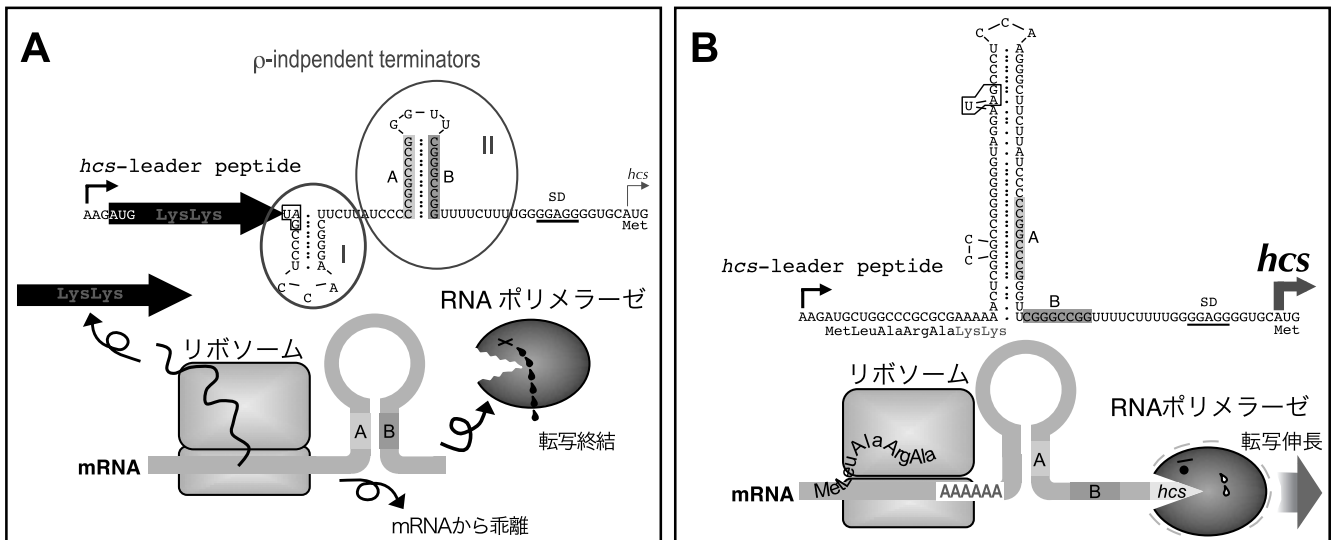


図 4 リシン生合成酵素遺伝子におけるリシンによる転写のアテニューエーション機構

A, リシン存在下. B, リシン欠乏時. リシン存在下では, mRNA 中, リーダーペプチドをコードする領域の直後にある領域が ρ 非依存性転写終結構造を形成し, 転写は下流の *hcs* 遺伝子に到達する前に終結する. リシン欠乏時ではリーダーペプチド中のタンデムに並んだリシンコドンのところでリボソームがストールする結果, A とは異なる mRNA 構造が安定化する. その結果として *hcs* 遺伝子が転写される.

かが最近の筆者の関心事の一つである。これを理解するためには、生合成酵素の構造・機能・調節の相関や遺伝子発現ネットワーク、さらには酵素の翻訳後修飾などを含めた統合的な解析が必要であろうと考えている。

- 1) Kobashi, N., Nishiyama, M., & Tanokura, M. (1999) *J. Bacteriol.*, **181**, 1713–1718.
- 2) Nishida, H., Nishiyama, M., Kobashi, N., Kosuge, T., Hoshino, T., & Yamane, H. (1999) *Genome Res.*, **9**, 1175–1183.
- 3) Horie, A., Tomita, T., Saiki, A., Kono, H., Taka, H., Mineki, R., Fujimura, T., Nishiyama, C., Kuzuyama, T., & Nishiyama, M. (2009) *Nat. Chem. Biol.*, **5**, 673–679.
- 4) Vogel, H., Ed. (1965) *Lysine Biosynthesis and Evolution*, Academic Press, New York.
- 5) Schäfer, S., Paalme, T., Vilu, R., & Fuchs, G. (1989) *Eur. J. Biochem.*, **186**, 695–700.
- 6) Lomakin, I.B., Xiong, Y., & Steitz, T.A. (2007) *Cell*, **129**, 319–332.
- 7) Wulandari, A.P., Miyazaki, J., Kobashi, N., Nishiyama, M., Hoshino, T., & Yamane, H. (2002) *FEBS Lett.*, **522**, 35–40.
- 8) Feller, A., Ramos, F., Piérard, A., & Dubois, E. (1999) *Eur. J. Biochem.*, **261**, 163–170.
- 9) Andi, B. & Cook, P.F. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 31633–31640.
- 10) Okada, T., Tomita, T., Wulandari, A. P., Kuzuyama, T., & Nishiyama, M. (2010) *J. Biol. Chem.*, **285**, 4195–4205.
- 11) Qian, J., Khandogin, J., West, A.H., & Cook, P.F. (2008) *Biochemistry*, **47**, 6851–6858.
- 12) Zhang, P., Ma, J., Zhang, Z., Zha, M., Xu, H., Zhao, G., & Ding, J. (2009) *Biochem. J.*, **421**, 133–143.
- 13) Tsubouchi, T., Mineki, R., Taka, H., Kaga, N., Murayama, K., Nishiyama, C., Yamane, H., Kuzuyama, T., & Nishiyama, M. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 18511–18516.
- 14) Miyazaki, J., Kobashi, N., Nishiyama, M., & Yamane, H. (2001) *J. Bacteriol.*, **183**, 5067–5073.
- 15) Miyazaki, J., Kobashi, N., Fujii, T., Nishiyama, M., & Yamane, H. (2002) *FEBS Lett.*, **512**, 269–274.
- 16) Fujiwara, K., Tsubouchi, T., Kuzuyama, T., & Nishiyama, M. (2006) *Microbiology*, **152**, 3585–3594.
- 17) Quintela, J.C., Pittenauer, E., Allmaier, G., Aran, V., & de Pedro, M.A. (1995) *J. Bacteriol.*, **177**, 4947–4962.

西山 真

(東京大学生物生産工学研究センター)

Regulatory mechanisms of novel lysine biosynthesis in thermophile

Makoto Nishiyama (Biotechnology Research Center, The University of Tokyo, 1-1-1, Yayoi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8657, Japan)

網膜の運動方向選択性神経回路の機能と構造及び発達

1. はじめに

脳に機能のおよび構造的な左右差があるように、局所神経回路あるいは単一ニューロンの機能や構造にも空間的な非対称性が存在する。大脳皮質の方位選択性細胞や網膜の運動方向選択性神経節細胞 (Directionally Selective Ganglion Cells: DSGCs) などの例が示すように、神経接続の空間的非対称性は視覚情報処理の重要な基盤となる。網膜のDSGCsは、視覚対象が特定の方向 (嗜好方向) に動く時に最大の発火で応答するが、逆方向 (無方向) に動くときには最小の応答しかしない¹⁾。DSGCsの鍵となる神経回路は、空間的に非対称な抑制性シナプス入力であるが、その回路の結合様式の全容あるいは発達機構については分からない点が多い。

そこで筆者らは、遺伝学的解析に適したマウス網膜をモデルとして用い、これらの問題に取り組んでいる。網膜の運動方向選択性神経回路は脳の中でも最も扱いやすい局所神経回路である。回路への入力は網膜の視細胞に当たる光子のパターンであり、これらの情報は興奮性の双極細胞を経由して、続いて神経節細胞と呼ばれる脳への出力細胞によりスパイク列として符号化される (図 1a)。この垂直方向の興奮性経路に対して水平方向の抑制性の入力を送り網膜の演算に深く関与するのが水平細胞とアマクリン細胞である。このミニレビューでは、網膜の運動方向選択性神経回路の機能と構造、および最近明らかになってきた回路の発達様式について述べたい。

2. Directionally Selective Ganglion Cells

マウスの網膜には20種類以上の型の神経節細胞が存在すると考えられており、そのうちの少なくとも3種類がDSGCsである。ON-OFF型のDSGCsは増加する光と減少する光の両方に応答し、早い速度の局所的な動き (獲物や敵に対応すると思われる) に対して効率よく発火する。軸索を外側膝状体や上丘に伸ばし、情報が脳視覚皮質に届くと考えられている。四つのサブタイプが存在し、それぞれ上方向、下方向、前方向、後方向 (レンズにより視野が反転されて網膜上に投影されるため、網膜上では腹方向、背方向、耳方向、鼻方向にそれぞれ対応) のいずれかの方