

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 徳山 宣

本研究は霊長類の陳述的記憶形成の分子機構を明らかにするため、分離脳ザルを用い同一個体の左右の大脳半球間で遺伝子の発現量を比較することにより、陳述的記憶の一つである視覚性対連合記憶の形成時に発現誘導される遺伝子の同定を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 遺伝子の発現量の個体差を克服するため、左右の大脳半球をつなぐ交連線維を外科的に切断し分離脳ザルを作成し、一側の大脳半球に視覚性対連合記憶課題を、反対側の大脳半球にコントロール課題である視覚弁別課題を行わせることにより、同一個体の左右半球間で遺伝子の発現量を比較した。この解析により、下部側頭葉皮質の一部である傍嗅野において、脳由来神経栄養因子 BDNF 遺伝子の発現量がコントロール側の大脳半球に比して対連合記憶課題学習中の大脳半球において有意に高いことが示された。しかし、視覚情報処理の初期段階にある第一次視覚野や第四次視覚野における BDNF 遺伝子の発現量には大脳半球間に差がないことが示された。また、海馬や下部側頭皮質の TE 野においても両半球間での BDNF 遺伝子の発現量に差がないことが示された。
2. BDNF の特異的受容体である TrkB 受容体遺伝子の発現は、傍嗅野において対連合課題学習中の大脳半球で高い傾向を示したが統計的な差はなく、調べた他のいずれの領域においても両半球間に遺伝子発現量の差がないことが示された。
3. 神経栄養因子ファミリーに属する神経成長因子(NGF)やニューロトロフィン-3 (NT-3)遺伝子の発現は、傍嗅野において大脳半球間で差がないこと

が示された。

4. 視覚性対連合記憶形成中に発現誘導される BDNF 遺伝子の発現分布を *in situ hybridization* 法により解析した結果、傍嗅野の中でもパッチ状に強く BDNF 遺伝子を発現している領域があることが示された。また、これらの BDNF 遺伝子を発現している細胞がニューロンであることが示された。一方、このようなパッチ状の BDNF 遺伝子の発現パターンは視覚弁別課題学習中の大脳半球の傍嗅野では認められないことが示された。
5. *In situ hybridization* 法の結果を *grain counting* により定量的に解析した結果、視覚対連合課題遂行中の大脳半球では BDNF 遺伝子を発現している細胞の割合が、視覚弁別課題遂行中の大脳半球に比べて約 2.5 倍高いことが示された。

以上、本論文は分離脳ザルを用いて同一の個体の左右大脳半球間で遺伝子の発現量を比較することにより、視覚性対連合記憶形成時に脳由来神経栄養因子 BDNF が発現誘導されることを明らかにした。本研究はこれまで未知に等しかった霊長類における認知記憶形成の分子機構の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値すると考えられる。