

# 論文審査の結果の要旨

氏名 羽田 幸祐

本論文は3章からなる。第1章は、終神経 GnRH(gonadotropin-releasing hormone) ペプチドニューロン群がギャップ結合により電気共役していることを生理学的・形態学的に解析したものである。まず、終神経細胞を生体内に近い状態で詳細に調べることを可能にするような実験系が新たに確立された。終神経細胞クラスター内の2つの細胞から同時に電気生理学的測定を行い、これらの細胞が神経伝達物質を介するような化学シナプスではなく、ギャップ結合により電気共役していることが証明された。特に、細胞間の色素共役などの結果からこのギャップ結合は細胞体から伸長した樹状突起様の構造上に形成されていることが強く示唆された。終神経細胞間では電気共役が細胞集団内で活動電位を伝達するための電気シナプスとしても機能していることが考えられる。したがって、終神経 GnRH 細胞は樹状突起様の構造上に形成されたギャップ結合によって電氣的に共役した神経ネットワークを形成すると考えることができる。神経修飾系の多くには構成ニューロンの細胞体が狭い領域に密集して存在するという形態的特徴が見られる。さらに、他の神経修飾系においても電気共役による相互作用が確認されている。樹状突起のような局所的な神経接続がこれらの神

神経修飾系の性質に深く関与することが示唆される。このような GnRH ニューロン間のギャップ結合による協調的活動を電気生理学的手法で直接証明したのはこの研究が脊椎動物で初めてであり、極めて高く評価できる。

第2章は、終神経 GnRH 系における神経活動の同調について定量的・数理的に解析したものである。終神経 GnRH 細胞は自発的かつ規則的な活動電位を常に発生している。同一集団内の2つの細胞から同時に膜電位の変化を測定すると、これらの細胞は概ね同調して発火することがわかった。発火タイミングの時間的な関係性を定量的に解析すると、活動電位間のインターバルに比べると十分に短いものの一定の遅れ時間を維持しながら、二つの細胞が同時に発火していることが明らかとなった。次に、低侵襲性かつ繰り返し測定の可能な loose-seal 細胞外記録法により、同一集団内の複数の細胞ペアに関して発火の時間的關係について解析した。その結果、細胞集団内のすべての細胞が短時間の間に一斉に自発発火することが確認された。神経修飾系の多くは、脳内の広い範囲に瀰漫性に軸索投射し、自発的かつ規則的な活動電位を発生するという特徴を示す。本研究で観察した神経細胞集団の同調した活動は、脳内全域におよぶ終神経の投射領域の全体に対して一様な出力を一斉に送る上で重要な役割を果たすものと考えられる。

第3章は、GnRH ニューロン自らの産生する分泌性因子を介してニューロン

同士が相互作用する可能性を検討したものである。まず、GnRH などの分泌性因子の終神経 GnRH 細胞の神経活動に対する影響を調べた結果、GnRH は Na<sup>+</sup>イオンを中心とした陽イオンの透過性を亢進させて、終神経 GnRH 細胞を持続的に脱分極させることが明らかとなった。終神経 GnRH 細胞が一定の興奮状態にあるときに周囲の終神経 GnRH 細胞を持続的に興奮させる現象は、分泌性因子を介した相互作用の存在を示唆するものであり、集団活動を協調させる機構としてはたらく可能性が高い。

本論文の目的は、神経修飾系の一つである終神経 GnRH ニューロンをモデルとして、その集団活動を生理学的手法により分析し、脊椎動物神経修飾系の一般的な作動原理を明らかにすることである。硬骨魚類ドワーフグーラミーのこの神経系はごく少数の大型ペプチド産生ニューロンの集団から構成され、さらに、複数の形態的特徴により他の実験系では困難な生理実験を容易に行うことができるため、脊椎動物脳内の神経修飾系の生理学的・形態学的特徴を解析するうえで極めて有効な実験系である。本研究では終神経 GnRH 系をモデルとして、ペプチド神経修飾系の形成する細胞集団における活動の協調メカニズムを解析することにより、脊椎動物ペプチド神経系の示す一般的な形態学的・生理学的特徴の機能的意義の解明に向けて大きく一步前進しており、その成果は高く評価できる。

これらの論文の各章で示された研究成果はペプチドニューロンが細胞集団を形成することの生理学的意義を理解する上で大変重要な知見であり、脊椎動物中枢神経系における神経修飾作用の機構に鋭く迫る成果をもたらした点で、論文提出者の研究成果は博士（理学）の学位を受けるにふさわしいと判定した。

なお、本論文第1章～第3章は、岡良隆との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。

