

[課程－2]

審査の結果の要旨

氏名 松 本 英 之

本研究は、哺乳類嗅覚中枢神経系における嗅覚情報処理メカニズムを明らかにする為に、*In vivo* 電気生理学的手法と分子遺伝学的手法及び薬理学的手法を用いて、一次嗅覚野である嗅球における投射ニューロン群の、匂い刺激により誘起される持続的な神経活動に関わる分子・神経回路メカニズムの解明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 腐敗臭に含まれる匂い成分である直鎖アルデヒド・アミンの短時間（2 秒間）の匂い分子刺激を行った結果、マウス嗅球背側部領域に存在する 55%（55/100）の僧帽・房飾細胞が 10 秒以上持続する Persistent discharge (PD) を示した。（以下、PD のうち匂い刺激中の匂い応答を Immediate spike response (ISR)、匂い刺激後も持続するスパイク発火活動を Persistent afterdischarge (PAD) と区別する）。
2. 最大 ISR を誘起させる匂い分子と最大 PAD を誘起させる匂い分子とが異なる僧帽・房飾細胞は約 45%（10/22）存在した。この結果は、PAD の発現が、Olfactory sensory neurons の興奮性入力によって作り出される ISR とは異なる神経メカニズムによって制御されている可能性を示唆する。
3. 匂い分子刺激後のスパイク発火頻度が匂い分子刺激中のスパイク発火頻度より有意に増加する僧帽・房飾細胞は約 38%（9/24）存在した。この結果もまた、ISR と PAD が異なる神経メカニズムで作り出される可能性を示唆する。

4. ISR と PAD の匂い分子濃度に対する Tuning curve が異なっていた (3/3)。この結果もまた、ISR と PAD が異なる神経メカニズムで作られ出される可能性を示唆する。以上の PD の解析により、嗅球神経回路メカニズムが PAD の発現に関与する可能性が示唆された。
5. mGluR1 遺伝子欠損型マウス嗅球の僧帽・房飾細胞で誘起される匂い応答の持続時間は野生型マウスと比較して有意に短くなることが明らかになった。代謝型グルタミン酸受容体 1 型 (mGluR1) は嗅球の僧帽・房飾細胞の主樹状突起先端に強く発現し、数秒持続する Long-lasting EPSP に関与する事から、僧帽・房飾細胞に発現する mGluR1 の欠損が匂い応答の持続時間の減少に関与する可能性が強く示唆された。
6. mGluR1 選択的阻害剤の嗅球局所投与実験により、実験群 (LY367385 投与群) の匂い応答の持続時間は対照群 (ACSF 投与群) と比較して有意に短くなることが明らかになった。以上より、嗅球に発現する mGluR1 が僧帽・房飾細胞の PD の形成に関与することが示された。
7. PD 中のスパイク発火タイミングと呼吸位相との関係について詳細に調べた結果、PD 中の Burst discharge は呼吸位相に対してダイナミックに変動することが明らかになった。この結果から、短い嗅覚入力を維持する嗅球神経回路メカニズムは嗅球抑制神経回路から修飾を受けている可能性が示唆された。

以上、本論文はマウス嗅球において、僧帽・房飾細胞の PD の体系的な解析や mGluR1 遺伝子欠損型マウス実験及び嗅球に発現する mGluR1 の機能阻害実験の解析から、短い嗅覚入力を持続的な神経活動に変換する神経回路メカニズムが存在することを明らかにした。本研究はこれまで全く未知に等しかった、長時間維持される匂い感覚や情動・行動反応の神経相関と考えられる、哺乳類嗅覚中枢神経系の持続的な神経活動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ものと考えられる。