

論文審査の結果の要旨

氏名 中根 亮

本論文は2章からなる。本論文では、脳内で他のニューロンの興奮性を調節する神経修飾作用をもつことが知られる終神経 GnRH ペプチドニューロンに着目して、それらに対する神経入力を生理学的に解析しているが、第1章では、脳内の主要な神経伝達物質であるγアミノ酪酸 (GABA) に、第2章ではペプチドである FMRF アミドに、それぞれ焦点を当てて研究を行っている。GnRH ペプチドは、脳底部の正中隆起に投射して生殖腺刺激ホルモン (ゴナドトロピン) の放出を促すことにより生殖の中枢制御を行う視床下部神経分泌ホルモン (生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン、GnRH) として発見された。しかし、この発見の後、これと分子種は相同だが機能が異なる GnRH ペプチドを産生するニューロンが視床下部外に見出された。今回研究の対象とする終神経 GnRH ニューロンは、視床下部外に細胞体が存在し、ペースメーカー活動と呼ばれる規則的な電気活動を示し、脳内に広く神経線維を投射することが報告されている。こうした特徴により、1) 終神経 GnRH ニューロンは広い範囲の脳の興奮性を一斉に調節して、動物行動の動機付けや覚醒状態を修飾する、2) ペースメーカー活動が脳全体に投射する軸索を伝導して GnRH ペプチドや共発現物質を放

出することにより神経修飾作用を発揮する、と考えられている。それゆえ、ペースメーカー活動がどのような調節を受けるかを知ることは、終神経 GnRH ニューロンの機能を知る大きな手がかりになると考えられる。形態学的研究および生理学的研究により、終神経 GnRH ニューロンは各種の感覚入力を受けることが知られており、体性感覚刺激や感覚神経電気刺激により抑制性シナプス電位 IPSP が生じてペースメーカー活動を抑制する現象が報告されている。一方、感覚情報を主に伝達する物質の候補としてグルタミン酸の作用が調べられ、ペースメーカー活動に対して主に興奮性の作用を示すことが明らかになっている。そこでまず第1章では、嗅神経や嗅索を電気刺激した時に IPSP が生じることをふまえて、ペースメーカー活動を抑制する物質の候補として GABA に着目して、その生理作用を調べる実験を行った。一方、電子顕微鏡を用いた形態学的研究により、終神経 GnRH ニューロンの細胞体には GnRH ペプチドを含有する有芯小胞

が存在し、ペプチドが細胞体から開口放出されることが示唆されている。終神経 GnRH ニューロンのペースメーカー活動は GnRH ペプチドの投与により短時間抑制された後、長時間の興奮性作用を示すこと等から、GnRH ペプチドは細胞体等から放出され、自己分泌・傍分泌的に作用するという仮説が提唱されている。さらに、魚から哺乳類に至る様々な動物において、終神経 GnRH ニューロンは GnRH の他に FMRF アミド免疫陽性な内在性 FMRF アミド様ペプチドを共発現することも知られている。そこで第 2 章では、このペプチドの自己分泌・傍分泌作用について明らかにする目的で、FMRF アミドの生理作用を調べる実験を行った。

本研究により、終神経 GnRH ニューロンにおいて、当初の予想に反して GABA がペースメーカー活動に対して興奮性に作用することが初めて明らかとなった。また、これまで終神経 GnRH ニューロンのペースメーカー活動に対して抑制性作用を示す神経伝達物質・神経修飾物質が見つかっていなかったため、第 2 章で明らかにした FMRF アミドが最初の報告である。従来知られているグルタミン酸に加えて今回新たにわかった GABA を介する興奮性入力により終神経 GnRH ニューロンは脱分極して、ペースメーカー頻度が上昇する。入力強度によって細胞体から GnRH ペプチドや内在性 FMRF アミド様ペプチドが放出され、近傍の終神経 GnRH ニューロンに対して、GnRH ペプチドの場合は主に正のフィードバック的な調節を、FMRF アミド様ペプチドの場合は過興奮を防ぐ抑制的調節を行うというモデルが示唆される。これらの自己分泌・傍分泌的なペースメーカー活動の調節により、感覚系からのシナプス入力と出力としての GnRH ペプチドや共発現物質の放出動態との関係が修飾を受けるものと考えられる。

これらの論文の各章で示された研究成果は脊椎動物脳内のペプチドニューロンにおける神経修飾の一般的な機構を理解する上で大変重要な知見であり、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 章は岡良隆との、第 2 章は齊藤健、阿部秀樹、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。