

論文審査の結果の要旨

氏名 河合 喬文

本論文は 3 章からなる。この論文では、キンギョ嗅球神経回路を研究対象として、神経ペプチドである GnRH と脳内アミン物質であるドーパミンに着目し、それらの神経修飾作用を系統的に解析している。まず第 1 章では、中枢神経系で神経修飾作用をもつと考えられている終神経 GnRH 神経系に着目して、第 2 章においてキンギョ嗅球神経回路への神経修飾作用を生理学的に解析するための分子生物学的・形態学的基盤整備を行った。その結果、サケ型 GnRH ペプチドを産生する終神経 GnRH ニューロンの神経線維、および今回新たに見出されたものも含めて計 4 種類の GnRH 受容体の全てが嗅球神経回路全体に広く分布していることがわかった。以上の結果より、終神経 GnRH 系は嗅球神経回路における匂い情報処理の修飾作用に広く関わっていることが強く示唆された。

第 2 章では、GnRH の嗅球神経回路における神経修飾作用に関して、電気生理学的な解析を行った。その結果、GnRH が嗅球の構成ニューロンである僧帽細胞から顆粒細胞へのグルタミン酸作動性シナプス伝達の効率を、GnRH 特異的な受容体を介して濃度依存的に正の方向に制御することがわかった。また、この神経修飾は、特定の匂い情報に寄与しているのではなく、エサ物質からフェロモンにいたる比較的広いカテゴリーの匂い情報処理を調節しているものと考えられた。

第 3 章では、キンギョ嗅球内におけるドーパミン作動性ニューロンの分布と投射を免疫

組織化学法により詳細に調べ、それらが嗅神経層にも細かい突起を多数伸ばしており、この領域において嗅覚情報を直接受容し、かつそこで神経修飾作用をもつ可能性が考えられた。そこで、*in vitro* 実験系を用いてドーパミンのキンギョ嗅球神経回路に対する作用を電気生理学的に検証したところ、ドーパミンは嗅球神経回路に対して **GnRH** と逆の修飾作用をもつことが示唆された。すなわち、ドーパミンは、僧帽細胞から顆粒細胞へのグルタミン酸作動性シナプス伝達の効率を抑制しており、またその作用は僧帽細胞からのシナプス小胞の放出確率の抑制に起因すると考えられた。また、そうした神経修飾の結果、ドーパミンは、実際に記録される匂い応答を抑制していることが確認され、ドーパミンは嗅球神経回路における情報処理に対し、**GnRH** とは逆に、それを負の方向に制御する役割をもつと考えられた。

以上のことから、キンギョ嗅球内には **GnRH**、ドーパミンという異なる経路の修飾機構が存在しており、個体はこれらの神経修飾を介して自らの置かれた環境に対して適応的にその嗅覚応答性を調節しているものと考えられた。これらの論文の各章で示された研究成果は中枢神経系、特に、嗅覚系における神経修飾の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～第3章は、阿部秀樹、赤染康久、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。