

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 村田 航志

本研究は成体マウス嗅球における既存顆粒細胞と新生顆粒細胞の入れ替わりの機構を明らかにするため、嗅球局所領域でmGluR2を発現するサブタイプを選択的に除去した状況下での新生顆粒細胞の組み込みをサブタイプごとに解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. 本研究ではイムノトキシン細胞標的法を用いて、嗅球局所領域で顆粒細胞のうちmGluR2を発現するサブタイプを選択的に除去することを試みた。免疫組織化学的解析より、イムノトキシンを投与した領域ではmGluR2陽性顆粒細胞の密度が減少したが、mGluR2陰性顆粒細胞では密度は変化しないことが示された。非投与領域では、mGluR2陽性顆粒細胞およびmGluR2陰性顆粒細胞共に細胞密度の変化は見られなかった。除去されたmGluR2陽性顆粒細胞群は、時間経過とともにその細胞密度が回復した。

2. 新生顆粒細胞をIdU、レトロウィルスベクターで標識する実験、および未成熟顆粒細胞の移植実験から、既存mGluR2陽性顆粒細胞を除去した領域では、新生顆粒細胞のうちmGluR2陽性サブセットがmGluR2陰性サブセットよりも優先的に組み込まれることが示された。

3. 免疫組織化学的解析より、既存mGluR2陽性顆粒細胞を除去した領域でも、通常の新生顆粒細胞と同様に、mGluR2陽性新生顆粒細胞が嗅球神経回路とのシナプスを形成することが観察された。さらに未成熟顆粒細胞を移植した実験より、mGluR2陽性細胞では、細胞除去領域において、健常領域と比べてスパイン頭部のサイズの増大が見られた。mGluR2陰性細胞では、細胞除去によるスパイン頭部のサイズの変化は見られなかった。

4. 顆粒細胞の他のサブタイプであるcalretinin陽性顆粒細胞群、および5T4陽性顆粒細胞群のイムノトキシン投与の作用を解析した。calretinin陽性顆粒細胞群はイムノトキシン投与による除去とその後の回復、および細胞除去領域におけるcalretinin陽性新生顆粒細胞の優先的組み込みを示した。5T4陽性顆粒細胞群はイムノトキシン投与による細胞除去を示さなかった。

5. 細胞除去領域で生き残った既存顆粒細胞群について、mGluR2陽性顆粒細胞が細胞群中

に占める割合をイムノトキシン投与から14日後と40日後で比較したが、有意な変化は見られなかった。細胞除去後のmGluR2陽性顆粒細胞の密度の回復には、新生顆粒細胞群の優先的組み込みが大きく寄与することが示唆された。

以上、本論文は成体マウス嗅球において、既存顆粒細胞の除去とその後の新生顆粒細胞の組み込みの解析から、欠落したサブタイプの新生顆粒細胞が補償的に組み込まれる機構の存在を明らかにした。本研究はこれまで未知であった、マウス嗅球におけるインターニューロン群のサブタイプ特異的な入れ替わり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ものと考えられる。