

学位論文要旨

論文題目 The developmental timing of barrel formation in the mouse primary somatosensory cortex

和訳 マウス一次体性感覚野におけるバレル形成の開始時期制御

指導教員 河崎 洋志 特任准教授

東京大学大学院医学系研究科 平成 19 年 4 月進学

医学博士課程

脳神経医学専攻

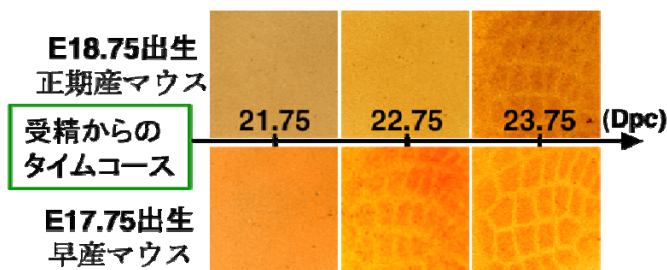
氏名 戸田 智久

高次脳機能の基盤となる脳神経回路の形成メカニズムの理解は、神経科学の重要課題である。神経回路の形成メカニズムを理解するためには、二つの要因が重要である。第一には神経回路の空間的パターン形成に関与する機能的遺伝子の同定であり、従来、この視点から Eph-Ephrin などの多くの遺伝子が見出されてきた。第二には、特定の回路形成プロセスの時期制御の理解である。即ち、ある特定の回路形成プロセスは、適切なある特定の時期に生じることが重要であるが、これまで、どのようなメカニズムでその時期を制御しているか不明な点が多かった。そこで私は神経回路形成研究の代表的なモデル系であるマウス一次体性感覚野に存在するバレルに着目して解析を行った。

マウスではヒゲを用いた体性感覚系が発達しており、ヒゲからの感覚情報は脳幹、視床 VB 核を介して、一次体性感覚野に伝達される。一次体性感覚野には一本一本のヒゲに対応したバレルと呼ばれる神経回路構造が配置されている。バレル形成やバレル可塑性はいずれも出生直後の 1 週間ほどで生じるが、どのようなメカニズムで出生直後という特定時期にこれらが引き起こされるのか不明であった。私は実験ノートを丹念に検討した結果、マウスの出生時期とバレル形成時期が相関する事に気付き、「出生」がバレル形成を制御しているとの仮説を立てた。

この仮説を検証するために、人為的に出生時期を早めたところ、早産で生まれたマウスでは正期産マウスと比較してバレルが早く形成されることを見出し

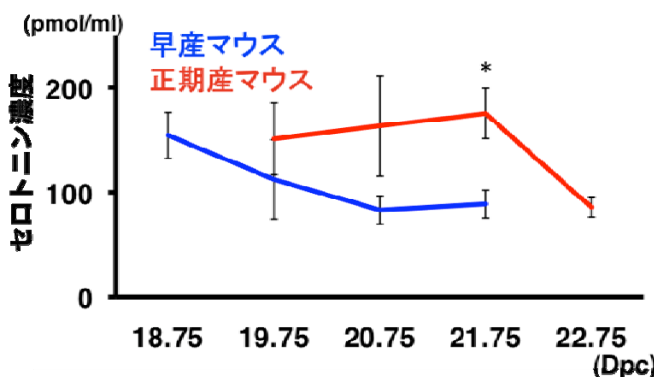
た(図1)。一方、視床 VB 核バレルイド構造の形成時期や、バレル形成と同時に進行するヒゲ傷害バレル可塑性臨
 界期の終了時期は、早産マウスと
 正期産マウスの間に差が無かった。
 これらの結果は、出生がバレル形
 成を選択的に制御している事を示
 唆している。



(図1) 早産によりバレルが早く形成

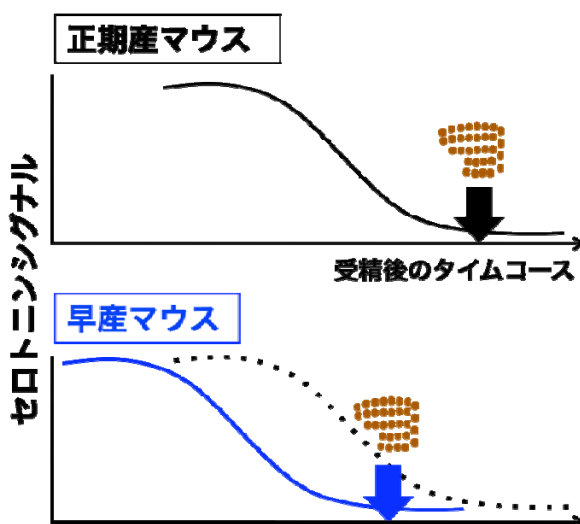
続いて、出生の下流でバレル形成を制御するシグナルを探索した。過去の研究から、脳内の過剰な細胞外セロトニンはバレル形成を抑制する事が知られていた。このことから私は、正常発達過程ではセロトニンはバレル形成を抑制しており、セロトニン濃度が低下することによりバレル形成が開始するのではないかと考えた。新生マウスの細胞外セロトニン濃度を測定した結果、予想通り、細胞外セロトニン濃度はバレル形成より前に低下すること、および早産マウス

では正期産マウスに比べて細胞外セロトニン濃度の低下が早く進行することを見出した(図2)。さらに薬理学的方法を用いて、バレル形成時期制御には、セロトニン濃度低下が必要かつ十分であることを明らかにした。以上の結果は、出生がきっかけとなり、脳内セロトニン濃度が低下し、その結果、バレル形成が始まることを意味している(図3)。



(図2) 早産により細胞外セロトニン濃度が早く低下

これらの結果を考察すると、神経回路形成の時期制御という観点から、その制御メカニズムの一端が明らかになった。また出生という観点から、出生は単に胎児を体外に出すだけでなく、神経回路形成の制御をするという、より積極的な役割を担っていることが明らかになった(図3)。



(図3) 本研究のまとめ