

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 戸田 智久

高次脳機能の基盤となる精確な神経回路の形成メカニズムの解明は、神経科学の重要な研究課題である。神経回路を正確に形成するためには、個々の形成過程が発生過程における正しい時期に進行することが重要であるが、その時期制御メカニズムの解明は遅れている。

本研究は、神経回路形成の時期制御に「出生」が重要な役割を担っているとの仮説のもと、マウス一次体性感覚野バレルを用いて解析を進めた結果、下記の結果を得た。

1. 出生がバレル形成の開始時期を制御するとの仮説を検証するために、薬理学的手法、および卵巣切除を用いて人為的に早く出生を誘導した結果、早産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いだした。バレル形成の定量的解析の結果から、出生はバレル形成の速度を増加させるのではなく、バレル形成の開始時期を制御することが示唆された。
2. 出生が作用する神経回路レベルを同定するために、早産マウスと正期産マウスの大脳皮質一次体性感覚野バレル細胞構築、視床皮質軸索クラスター、および視床 VB 核バレロイドの形成時期を比較検討した結果、出生は視床皮質軸索レベルに作用することが示唆された。
3. 出生がバレル形成を選択的に制御するかを検証するために、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を検討した結果、早産マウスと正期産マウスとの間で臨界期終了時期には差が無かった。この結果から、出生がバレル形成を選択的に制御していること、さらにバレル形成とバレル可塑性は全く異なる時期制御を受けている事が示唆された。
4. 出生の下流でバレル形成を制御するシグナルとして、セロトニンシグナルの可能性を検討した。バレル形成抑制因子として知られる脳内の細胞外セロトニンの濃度変化を新生マウスで測定した結果、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が早く低下することを見出した。
5. バレル形成の開始制御に、セロトニン濃度低下が必要かつ十分であることを、薬理学的方法を用いて示した。即ち、セロトニン濃度低下を抑制した場合、早産マウスにおける早期バレル形成は抑制された。一方、セロトニン濃度を早く低下させた場合、正期産マウスにおいて早くバレルが形成された。

これらの結果を総合すると、「出生が脳内セロトニン濃度を低下させ、その結果、バレル形成が開始する」ことを意味している。

以上、本論文はマウス一次体性感覚野バレル形成の開始制御において、出生が重要な役割を担っていること、及び出生の下流シグナルとしてセロトニンシグナルが重要であることを明らかにした。本研究は、これまで未知な点が多かった神経回路形成の開始時期制御メカニズム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。