

審査の結果の要旨

氏名 横山 健

本研究は、成体でも新生神経細胞が組み込まれていく嗅球において、新しく組み込まれていく新生顆粒細胞（GC）の生死選別の振り分けが、1日の中のどのような時間枠で起きるのか、またどのような動物の行動と対応して起きるのかを明らかにするために行われた。そして、動物の詳細な行動観察と、摂食制限および短時間絶食の系を用いた一連の実験から、以下の結果を得た。

1. 自由摂食の条件では、嗅球における新生 GC の細胞死の平均値は、1日の中のどの時間帯でも差はなかった。しかし、餌を毎日決められた時間にのみ与え、個体間の摂食行動を揃えた後では、食餌前に比べ食餌開始 2 時間後では嗅球全体で細胞死を起こす新生 GC の数が約 2 倍に増加していた。一方で、摂食時間以外では細胞死の顕著な増加は見られなかった。この結果から、嗅球の新生 GC の細胞死は、食餌時間に増加することが示された。
2. 次に、新生 GC の細胞死の増加と、食後の休憩・睡眠に何らかの関わりがあるかを調べた。食後の休憩・睡眠を阻害すると、GC の細胞死は増加しなくなった。さらに、大脳皮質の EEG 記録と首筋から EMG 記録を行い、摂食開始 2 時間後の GC の細胞死の数と睡眠の長さとの相関を見ると、睡眠時間の長さ、GC の細胞死の数に強い正の相関があった。この結果は食後の睡眠が新生 GC の細胞死を引き起こす重要な要因であることを示唆する。
3. 嗅覚入力を遮断し、末梢嗅覚入力、食後睡眠時の新生 GC の生死選別に与える影響を調べると、嗅覚入力を遮断した側の嗅球では、食後睡眠時の新生 GC の細胞死の数が、嗅覚入力を遮断しなかった対照群の嗅球よりも激増した。一方、食餌時間以外では、嗅覚入力の遮断を行った側の嗅球でも GC の細胞死は増加しなかった。嗅覚入力の遮断を、食餌前に急性的に解除すると、GC の細胞死は、嗅覚入力を遮断しなかった嗅球での細胞死の増加と同程度になっていた。これらの結果から、食後睡眠時に起こる新生 GC の細胞死は、特に食餌時間中の嗅上皮からの嗅覚入力により大きな抑制を受けている可能性が示された。
4. 上記で観察された現象が、長期の摂食制限に依らず通常の飼育条件でも起きることを、短時間の絶食と、自由摂食条件の実験で示した。短時間の絶食では、長期の摂食制限を行わず、実験日に約 4 時間だけ絶食させ、その後餌を与えて睡眠を確認してから固定した。すると、GC の細胞死が食餌前に比べて有意に増加し、また、この細胞死の増加は食後の睡眠を阻害することで観察されなくなった。一方、絶食を全くさせずに、自由摂食で飼っていた個体を、食後の睡眠を確認してから固定すると、餌は食べたが寝なかった群に比べて GC の細胞死の数が有意に増えていた。

5. 最後に、新生 GC の細胞死の増加が、食後休眠時だけではなく、嗅覚経験後の休眠時にも起きる可能性があることを示した。摂食制限を行った個体で、餌時間に餌を全く与えないと、動物は長時間探索行動を示していたが、その時の覚醒時間が長い個体ほど、その後の睡眠時の GC の細胞死の増加が多くなっていた（本箇所と関連して、審査会後に修正が行われ、食後睡眠時には GC の細胞死が増える一方、食餌時間以外の睡眠時には細胞死が増えない理由を、覚醒時の食餌や嗅覚経験自体が、ホルモンや神経調節性因子等を介して、GC を含む嗅球だけでなく、睡眠中の嗅皮質の活動、特に嗅球への遠心性トップダウン入力も修飾する働きがある可能性を、プレリミナリーなデータを含めて議論に追加された）。

本研究は、嗅球の新生 GC の生死選別が、①動物の行動と対応して、②非常に短い時間で起きうることを示した初めての結果であり、神経新生の分野だけではなく、覚醒時の経験とその後の睡眠により神経回路の再編成が行われるという現代神経科学の大きな仮説と密接に関わっており、その点においても分野を超えて非常に重要である結果であると思われる。

この結果はまた、嗅球や海馬において、常に新しい神経細胞が回路に組み込まれていくことの生物学的意義を考える上でも非常に示唆に富む結果であると考えられる。本研究は、今後、具体的な GC の生死決定機構等、大きく発展していくことが予想される。以上の理由により本研究は学位の授与に値するものと考えられる。