

論文審査の結果の要旨

氏名 山崎 崇裕

高等動物において五感から入力される感覚情報は、脳の特定の場所に神経地図として二次元的に展開される。この神経地図はこれ迄、軸索投射先に濃度勾配を示して分布する軸索誘導分子と、軸索末端に発現する受容体との相互作用によって形成されると考えられてきた。これは今から50年前に、ノーベル賞受賞者である Sperry 博士によって提唱された化学親和性仮説 (chemoaffinity theory) として知られるモデルで、主に視覚系の研究において指針として広く受け入れられてきた。高等動物の嗅覚系に於いても、嗅上皮で受容された匂い分子の結合情報は、糸球の発火パターンとして嗅球の糸球地図上に二次元展開されるが、嗅覚系は視覚系とは異なる神経地図形成システムを有している。すなわち、視覚系においては末梢神経の細胞体の相対的な位置関係をそのまま保存して軸索投射が行われ、その結果、投射先である視蓋にマップのトポグラフィーを忠実に再現した神経地図が形成される。一方、嗅覚系に於いては嗅細胞の発現する嗅覚受容体の種類に依存した軸索投射が起こり、受容体分子に由来する cAMP シグナルをセカンドメッセンジャーとして軸索投射が制御されている事が知られている。本研究で申請者は、高等動物の嗅覚系に固有に見られる神経地図形成のメカニズムの解明に取り組み、視覚系の研究では見出されなかった神経地図形成の新たなストラテジーを明らかにした。

本論文は全7章から構成されており、第1章ではマウス嗅覚系の説明とこれ迄の研究の概略が、視覚系と対比させながら述べられている。本研究で申請者は、嗅細胞軸索の投射メカニズムの解明を目

指し、軸索間の相互作用とそれに基づく軸索選別に焦点を当てて研究を行った。第2章では本研究に於ける具体的な実験とその結果が記され、各実験毎に問題提起とそれを解明するための研究方法が述べられている。申請者はまず、トランスジェニックマウスを用いて軸索ガイダンス受容体 Neuropilin1 (Nrp1) の loss-of-function 及び gain-of-function の実験を行い、Nrp1 が嗅球の前後軸に沿った嗅細胞の軸索投射の制御に関与していることを明らかにした。続いて申請者は、Nrp1 の反発性リガンドである Semaphorin3A (Sema3A) に着目し、Sema3A が Nrp1 と協調して軸索束内における軸索選別に寄与していることを示した。申請者はさらに、嗅細胞軸索の投射経路に沿って発現する Sema3A やターゲットである嗅球で発現する Sema3A が、軸索束の誘導や嗅球上でのランドマークとして機能しているのではないかと考え、嗅覚系の一次投射における Sema3A の軸索選別以外の機能について考察した。続く第3章には本研究の結論がまとめられており、第4章の考察では、本研究で扱った軸索投射分子の多様な機能や、神経系一般に敷衍できる軸索投射の原理について言及している。第5章は研究手法や実験材料の記述であり、第6章では謝辞、第7章には参考文献がまとめられている。

本研究で申請者は、Sperry 博士の化学親和性仮説とは異なる神経地図形成のストラテジーとして pre-target 軸索選別という新たなモデルを提唱し、軸索束内における軸索間の相互作用がマップのトポグラフィ形成に重要な役割を演じていることを実験的に明らかにした。さらに申請者は、軸索投射の途中経路の誘導分子が神経地図形成に大きくかわる可能性についても新たな発見を行い、嗅覚系一次投射の全容の解明に大きく貢献した。本研究は、これ迄の視覚系の研究では見出せなかった新たな神経地図形成のメカニズムを明らかにしたという点で高く評価することができる。

なお、本論文は今井猛、小早川高、小早川令子、鈴木操、阿部高也、坂野仁博士らとの共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験及び解析を行ったもので、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。