

審査の結果の要旨

氏名 田 淵 理 史

本論文は、嗅覚により発現する生物の環境適応行動の背景にある脳機能を調べるため、モデル生物であるカイコガ (*Bombyx mori*) を対象に、嗅覚系の神経活動を光刺激によって制御する新しい実験系を遺伝子工学により構築し、この実験系を用いることで、ある時間間隔をもった連続した嗅覚入力に対して、嗅覚系一次中枢（触角葉）の神経ネットワークが、積分特性を持つことを電気生理学的に明らかにした。神経ネットワークがもつこの時間積分特性により嗅覚感度が増幅され、効率的な嗅覚行動が発現することを提案した研究であり、7章より構成される。

第1章は「序論」であって、研究の背景、目的、論文の構成が述べられている。

第2章は「本研究で検証した作業仮説」が述べられている。

カイコガの嗅覚系がもつ匂い（性フェロモン）に対する高感度検出において、一次中枢（触角葉）の神経ネットワークにおける嗅覚入力に対する時間積分特性が重要な役割を果たす可能性のあることを示し、3章以下で検証すべき作業仮説を述べている。

第3章は、「研究手法の開発」であり、第2章の作業仮説を実験により検証するための新しい研究手法の開発について述べられている。時間積分特性の解明には、従来の刺激装置を用いた匂い刺激では時間分解能が不十分である。そこで、嗅覚入力を時間的に厳密に制御可能な光遺伝学的手法を嗅覚系に導入することを提案している。

第4章は「カイコガの嗅覚系機能ネットワークの時間積分機構」として、光遺伝学的手法の適用を目指した遺伝子組換え体の作出に関する実験、光遺伝学的手法による神経活動制御の評価、触角葉投射神経における時間積分特性に関する実験を行っている。これら一連の実験により、行動反応率と神経活動の時間積分特性において明確な相関性があることを明らかにした。また、神経ネットワークの時間積分特性は、入力強度依存的にダイナミックに変化し、この変化に神経ネットワークを構成する抑制性介在神経が関与することを明らかにした。これらの結果から神経ネットワークが時間的に同時ではない入力を一定の時間窓で積分することで、入力に対する高感度な検出能力を獲得し、離散的な入力からでもロバストな行動出力を生成できることを考察している。また、このような神経回路の時間積分が、カイコガのフェロモン源探索行動において有効に機能することを考察している。

第5章は「カイコガ嗅覚系機能ネットワークの細胞タイプ同定」として、第4章で神

神経ネットワークの時間積分特性の変化に抑制性介在神経が関与することが示唆されたことから、その生物物理学的特性をホールセルパッチクランプ法によって詳細に解析している。本手法により、膜電位、膜電流、機能的シナプス接続性について調査した結果、抑制性介在神経には、活動電位を発生するスパイクタイプと、活動電位を発生させないノンスパイクタイプの機能的に異なる2種類が存在することを示した。これらの抑制性介在神経が異なる様式で神経ネットワークの時間積分特性の変化に関与している可能性について議論している。

また、先行研究では、カイコガ嗅覚系の抑制性介在神経は形態学的な知見しかなく、その神経生理学的な知見は不明であったが、本研究により神経生理学的な知見についても明らかにされたといえる。

第6章は「考察」であって、本研究全体の結果をまとめたうえで、「カイコガの嗅覚系機能ネットワーク」の時間積分特性が生む嗅覚感度増幅の生物学的意義について、その適応的意義も踏まえ、深く考察している。また、本研究においてはじめて構築した光遺伝学的手法およびホールセルパッチクランプ法に基づく実験系を用いることで、今後どのような研究の展開が可能となるかを検討している。

第7章は「結論」であって、得られた成果を総括するとともに、将来展望について述べている。本研究で開発したカイコガ嗅覚系における光遺伝学的手法とホールセルパッチクランプ法の適用において、はじめてカイコガの嗅覚系機能ネットワークがもつ時間積分特性の解明が可能であったことを結論している。さらに、モデル生物であるカイコガ嗅覚系を研究対象として用いることが、神経科学研究において有用であることも結論づけている。

以上のように、本論文はこれまでの嗅覚系研究の課題であった刺激方法を、光遺伝学を適切に導入することにより解決し、嗅覚研究の方法論そのものを革新すると共に、本手法を利用することで、嗅覚系の神経ネットワークが連続する嗅覚入力の時間的要素を活用し、感度増強をおこなうことを神経細胞レベルから明らかにした。本論文は、嗅覚系研究をはじめ広く神経科学全般の研究領域に多大の貢献をもたらした、真に学際的な研究成果と判断される。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。