

審査の結果の要旨

氏名 駒野 清香

本研究は、嗅覚一次中枢の嗅球において食餌後の睡眠時に促進される、抑制性介在ニューロンの顆粒細胞の除去の要因として、嗅覚二次中枢である嗅皮質からの遠心性線維を介した同期的なトップダウン入力の影響を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 麻酔下のマウスにおいて、嗅球へ投射する遠心性線維が多く走行する嗅皮質第3層に、睡眠時に見られる同期的なトップダウン入力を模した電気刺激を行った。これにより、嗅球でアポトーシスを起こしている顆粒細胞数が約2倍に増加することを見出した。この結果は、嗅皮質からの同期的なトップダウン入力、嗅球の顆粒細胞の除去に關与することを示唆している。
2. 自由行動下のマウスにおいて、食餌後に嗅皮質へGABA_A受容体アゴニストのムシモールを投与することにより、食後睡眠時の嗅皮質から嗅球へのトップダウン入力を抑制した。これにより、嗅球でアポトーシスを起こしている顆粒細胞が約2分の1に減少することを見出した。この結果は、嗅皮質からのトップダウン入力、食後睡眠時に促進される嗅球顆粒細胞の除去に關与することを示唆している。
3. 睡眠時の嗅皮質から嗅球への同期的なトップダウン入力の形成には、嗅皮質におけるアセチルコリン入力の減少が重要であると考えられている。自由行動下のマウスにおいて、食餌後に嗅皮質へアセチルコリン受容体アゴニストのカルバコールを投与することにより、食後睡眠時の嗅皮質から嗅球へのトップダウン入力を抑制した。これにより、嗅球でアポトーシスを起こしている顆粒細胞が約2分の1に減少することを見出した。この結果は、アセチルコリン入力の減少により形成される嗅皮質からのトップダウン入力、食後睡眠時に促進される嗅球顆粒細胞の除去に關与することを示唆している。
4. 顆粒細胞の生死の運命付けは、嗅覚入力に影響を受けている。鼻腔閉塞による嗅覚入力遮断により、食後睡眠時に見られる嗅球顆粒細胞の除去は大きく促進され、また除去の生じるタイミングが早まる。鼻腔閉塞した自由行動下のマウスにおいて、食餌後に嗅皮質へムシモールを投与することにより、食後睡眠時の嗅皮質から嗅球へのトップダウン入力を抑制した。このとき、嗅球でアポトーシスを起こしている顆粒細胞は減少しなかった。一方、食餌開始直前に嗅皮質へムシモールを投与したところ、嗅球でアポトーシスを起こしている顆粒細胞が約2分の1に減少した。この結果は、食餌の早い時間の嗅皮質からのトップダウン入力、嗅覚入力遮断で生じる嗅球顆粒細胞の除去の大幅な促進と除去のタイミングの前倒しに關与することを示唆している。

以上、本論文はマウス嗅皮質における電気刺激や薬液投与による、嗅球への同期的なトップダウン入力の操作を用いた解析より、嗅皮質から嗅球への同期的なトップダウン入力、食後睡眠時に促進される嗅球顆粒細胞の除去に重要な役割を果たすことを明らかにした。本研究により、これまで明らかになっていなかった、嗅球顆粒細胞の除去を直接的に促進するシグナル機構の本態が示された。さらに、従来研究の進んでいなかった、睡眠時の嗅皮質の神経活動の機能的意義について、嗅球の顆粒細胞の除去を引き起こすという生理機能を見出した。

嗅球顆粒細胞の除去は、嗅球神経回路の改変に重要であると考えられている。また、睡眠時に生じる神経回路の改変は、直前の覚醒経験時に得られた情報の記憶を長期化する役割を持つと考えられている。本研究は、これまで未知に等しかった、動物の覚醒－睡眠行動に伴い生じる嗅球神経回路改変のメカニズムと意義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。