

氏名(本籍) <sup>はまもと</sup> <sup>まさかず</sup>  
濱本 真一 ( 広島県 )

学位の種類 博士(医学)

学位授与番号 甲 第 648 号

学位授与日付 平成 29 年 3 月 17 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当

学位論文題目 **Structural Basis for Cholinergic Regulation of Neural Circuits  
in the Mouse Olfactory Bulb**

審査委員 教授 八木田 佳樹 教授 平塚 純一 教授 下屋 浩一郎

### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

嗅覚一次中枢である嗅球(OB)における嗅覚情報は、投射神経細胞により高次中枢へ出力される。この際、他の脳領域からの遠心性ニューロンにより調節を受けるが、その一つが対角帯水平部(HBD)からのアセチルコリン作動性神経細胞である。この局所神経回路について、単一神経細胞ラベル法を用いることで投射経路の詳細を明らかにするとともに、シナプス形態の解析を行うことが本研究の目的である。神経伝達物質やその受容体、トランスポーターに対する免疫組織化学染色法を用いて神経細胞種の同定を行った。ChAT-Cre マウスに対して、アデノ随伴ウイルスベクターをHBDに注入し、アセチルコリン作動性神経細胞を可視化した。全脳の連続切片をNeuroLucidaで解析し、単一軸索のトレースを行った。免疫電子顕微鏡と電子線トモグラフィー法でシナプス微細構造解析を行った。HBDからOBへ投射するアセチルコリン作動性神経細胞には少なくとも異なる2つの投射経路が存在することが明らかとなった。HBDから内側中隔を上向き背側蓋ヒモを走行するものであり、前嗅核への分枝が観察された。別の経路は嗅結節の背側、腹側蓋ヒモを走行し、嗅球内では糸球体層と内網状層に密に分布していた。これらの神経軸索が形成するシナプスは、多様なシナプス後膜肥厚の厚さを示す非対称性シナプスであることが明らかとなった。単一軸索をトレースすることでHBDからOBへ投射する神経細胞の経路や、それらが嗅球内で形成するシナプス構造の多様性が明らかとなった。本研究により嗅覚系を調整する神経系の機能解明につながる構造学的な重要な知見が得られたといえる。また質疑においても当該研究成果と将来的な臨床的意義の関連性を明確に回答しており当該領域における深い学識が確認できた。以上のことより本研究は科学的、医学的に価値が高く、学位論文に値するものである。

## 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会では申請者による研究要旨の発表のあと、内容に関する質疑応答を行った。審査委員からは以下のような質問、指摘事項があった。実験手法についての新規性と普遍性を問う質問に対しては、先行研究での知見を踏まえながら、本研究のために単一軸索をトレースする手法を最適化してきたことを簡潔に説明できていた。手法の最適化として、感染効率を一個体につき 20-30 の神経細胞を可視化しうるよう調節するなどの工夫があったことを説明した。この手法は別の神経投射系にも応用可能であり、応用の幅が広いことについても言及していた。臨床への橋渡しの可能性について見解を求められたのに対して、神経変性疾患や嗅覚障害を例に挙げ、これら病態における神経投射の変化を明らかにしうる可能性について説明した。嗅覚系の発生と神経投射の関連についての説明では、先行研究を踏まえながら明らかとなっている点、今後解明が必要な点を明快に回答できていた。個体差の可能性についての指摘については、先行研究および本研究における実験過程で得られた結果をもとに個体間での比較に問題がないことを示した。嗅球は可塑性が高いため、嗅覚刺激の入力が異なると神経回路も変化しうる可能性があるが、これについては今後解明すべき課題であることと説明した。これらの背景をもとに、今回得られた知見である前嗅核への分枝について、これまで不明であった嗅覚調節系の機能の一部を説明しうるかもしれないと考察した。

以上のような質疑において、一貫して真摯な態度で質問について十分に説明できていた。関連する研究領域に関する知識量も豊富であり、今後の当該研究分野における研究遂行能力は十分であると判断した。したがって審査委員の一致した意見として、本最終試験を合格とする。