

氏名(本籍)	すずき よしのり 鈴木 良典 (京都府)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 620 号
学位授与日付	平成 27 年 3 月 12 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 Serotonergic Regulation of Neural Circuits in the Mouse Olfactory Bulb
審査委員	教授 原田 保 教授 大熊 誠太郎 教授 宮本 修

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

嗅球はにおい情報を処理するため複数の遠心性ニューロンの影響を受けている。その一つがセロトニンニューロンである。このニューロンは嗅球で非対称性にシナプスを形成し、嗅覚情報処理に深く関わっていると考えられているが、明確な事実は不明である。そこで申請者は①セロトニンの起始核である縫線核から嗅球にいたる投射経路の検討。②嗅球内セロトニンニューロンが形成するシナプスを解析し、嗅覚機能調節におけるセロトニンの役割を明確にするために検討をおこなった。C57BL/6JおよびSlc6a4-Creマウスを使用し、ウィルスベクターを用い蛍光多重染色などによりセロトニンニューロンを確認後、免疫電子顕微鏡や電子線トモグラフィーなど用いて研究をおこなった。

結果:①セロトニンニューロンは縫線核から脳の各部位へ分枝を出しながら、嗅球に軸索を投射し、嗅球内糸球体へ横断的に分布していた。②セロトニンニューロンは嗅球内の複数の層で介在ニューロンと非対称性シナプスを形成し、シナプス小胞の多くは円形であったが、一部扁平なものも存在していた。シナプス間隙は嗅神経が形成する典型的非対称性シナプスほど広くはないものが多かったし、シナプス後肥厚は、いろいろな厚さのものが存在していた。またセロトニンニューロンは神経伝達物質であるグルタミン酸トランスポーター3と共存していた。

これらの結果からセロトニンニューロンは嗅球糸球体層で最も多くシナプスを形成し、構造を超えて複数の介在ニューロンとシナプスを形成し、嗅覚処理のいろいろな段階においてグルタミン酸がセロトニンニューロンと共存し、シナプスから放出され機能調整を行っている可能性があることが判明した。

以上のことからセロトニンニューロンは介在ニューロンを活性化させ、投射ニューロンを抑制し、嗅覚情報処理の調整をおこなっていると考えられた。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

申請者は、マウス嗅球におけるセロトニンニューロンの嗅覚系神経回路の調整経路に関して図表を用いて分かりやすく発表した。以下委員の主な質問と申請者の回答を記載する。

- ①縫線核のセロトニンニューロンを破壊すると嗅覚はどのようになるか。回答：セロトニンニューロンは介在ニューロンを抑制することで嗅神経からの入力を賦活化するので、嗅覚は低下すると考えられる。
- ②セロトニンニューロンはすべて介在ニューロンに投射しているのか。直接僧房／房飾細胞に投射しているニューロンはないのか。回答：今回の検討ではセロトニンニューロンがそれらの細胞に直接シナプスを投射していなかった。
- ③嗅球にはセロトニンニューロン以外にコリナージックやアドレナージックなどの投射がある。大脳に広範囲に投射するこれらのニューロンが嗅球にも投射している生理的な意味は何か。回答：嗅覚の多様性・重要性を示していると考ええる。
- ④シナプス後肥厚の程度の違いは、異なる神経伝達物質作動性ニューロンと関係があるのか。回答：セロトニン以外にコリナージックやアドレナージックなニューロンも投射されている。これらによりシナプスの後肥厚が発現しているのかもしれない。
- ⑤セロトニンニューロンは大脳皮質に投射し、睡眠・覚醒機能における覚醒系ニューロンとして重要である。嗅球に投射するセロトニンニューロンは睡眠・覚醒においてどのような役割を果たしているのか。回答：セロトニンは中枢神経系伝達物質であるため脳機能調節のため重要な役割を演じていると思う。嗅覚へ投射するセロトニンニューロンが睡眠・覚醒機能に直接関わっているかどうかは今回の研究では明確にできていない。

具体的に記載した質問に的確に回答していたし、本研究は独創性があり今後発展が望めると考えられる。各審査委員による合議の結果、申請者は専攻科目および関連分野の知識も十分に有していると判断し、学位審査は合格と判定した。