

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（学術）	氏名	野崎香菜子
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目			
海馬歯状回顆粒細胞における興奮性シナプス伝達のセロトニン性調節			
論文審査担当者			
主査	教授	古川康雄	
審査委員	教授	斉藤祐見子	
審査委員	教授	船瀬広三	
審査委員	教授	橋本浩一（医歯薬保健学研究院）	
〔論文審査の要旨〕			
<p>海馬は記憶を司る脳領域であり、嗅内皮質から発する貫通線維を経由する様々な情報を受け取り記憶の形成を行っている。貫通線維は海馬歯状回顆粒細胞と興奮性シナプス結合を形成するため、貫通線維－顆粒細胞間のシナプス伝達は記憶形成に必須である。一方、海馬の機能は、様々な神経伝達物質の作用により調節されることが報告されている。縫線核ニューロンが分泌するセロトニン（5-HT）は、そのような調節作用を持つ神経伝達物質の1つである。現在、5-HTが海馬内の抑制性介在ニューロンに作用することがよく知られており、この働きが5-HTによる海馬機能調節のメカニズムであるというのがほぼ定説である。しかしながら、5-HTが貫通線維－顆粒細胞間の興奮性シナプス伝達に直接的に作用する可能性に関しては、未だ詳細な検証がなされていない。本研究は、嗅内皮質から海馬へのゲートウェイである貫通線維－顆粒細胞間シナプスに着目し、顆粒細胞における興奮性シナプス伝達が5-HTによってどのように調節されるかを明らかにしたものである。</p> <p>論文は7章からなる。1章は序論で、本研究の対象である海馬および海馬顆粒細胞に関する概説、海馬顆粒細胞のシナプス伝達における5-HTの作用に関する過去の研究事例、および本研究の目的と意義について述べている。2章では、本研究で用いる実験手法の詳細を説明している。3章では顆粒細胞に入る3種類の興奮性入力（外側貫通線維、内側貫通線維、苔状細胞軸策）を個別に刺激することで、各々の興奮性シナプス伝達の基本的な特徴を明らかにしている。4章では、3種の興奮性シナプス伝達に対する5-HTおよび5-HT受容体阻害剤の作用を解析している。その結果、5-HTは5-HT1A受容体を活性化することで顆粒細胞の膜抵抗を減少させ、シナプスの種類に関わらず、シナプス位置に依存したシナプス電位の減弱を生じさせることを明らかにしている。さらに、外側貫通線維－顆粒細胞間シナプスにおいては、5-HT2受容体の活性化により伝達物質の放出が抑制されることを明らかにしている。5章と6章では、外側貫通線維－顆粒細胞間シナプスに焦点を絞り、詳細な解析を進めている。5章では、5-HTによる興奮性シナプス伝達抑制作用を仲介する機構の検討を行い、5-HT2受容体による抑制作用はアデノシン受容体の活性化を介してもたらされることを薬理的に証明している。この事実と5-HT2受容体の分布に関する過去の知見などから、5-HTによる外側貫通線維からの伝達物質放出抑制は、アストロサイトの5-HT2受容体の活性化に起因するものである</p>			

という新たな仮説を提唱している。6章では、5-HTニューロンの神経終末から5-HTを放出させる薬剤であるフェンフルラミンを用い、5-HTニューロンの分布に依存する局所的な5-HT濃度上昇の効果を検討している。その結果、フェンフルラミンによるシナプス伝達抑制作用は5-HTニューロンの分布の多寡と相関することと、5-HT投与実験とは異なり、その抑制作用は基本的に5-HT<sub>2</sub>受容体の活性化によることを明らかにしている。7章では、以上の結果を踏まえた総合考察を行っている。本研究の成果は、いずれも海馬歯状回顆粒細胞における興奮性シナプス伝達の調節機構に関する新奇の知見であり、その学術的価値は極めて高い。特に5-HTによる直接的な興奮性シナプス伝達抑制作用を始めて明らかにした点は、この分野の定説をゆるがすものであり高く評価される。

以上、審査の結果、本論文の著者は博士（学術）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。

備考 要旨は、1,500字以内とする。