

氏名	服部俊亮 はつとりとしあき
学位の種類	理学博士
学位記番号	論理博第548号
学位授与の日付	昭和51年9月24日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	<b>Morphological Aspects of Dopaminergic-Cholinergic Neuronal Connection in Rodent Striatum</b> (けっ歯類線状体におけるドーパミン作動性, コリン作動性ニューロンの連結に関する形態学的研究)

論文調査委員 (主査) 教授 加藤 勝 教授 久保田 競 教授 加藤 幹太

### 論 文 内 容 の 要 旨

脳の錐体外路系が正常に機能するうえで、極めて重要な役割をもち、その鍵をにぎっているとみなされている1つの神経経路がある。これがドーパミンをその神経伝達物質とし、黒質から尾状核に走向する上行性の黒質・尾状核ドーパミン作動性神経経路である。ここで如何なる神経経路が黒質内のドーパミン作動性細胞を直接支配し、また尾状核内でいかなる神経細胞がこの特異ニューロンにより直接支配されているかということは、錐体外路系の機能を考察するに当たってきわめて重要な問題であるが、現在までのところ全くその詳細がつかめていない状態にある。

申請者は主としてラットとモルモットを用い、錐体外路系における黒質・尾状核ドーパミン作動性経路およびその関連神経経路につき一連の研究を行っている。

(1) 黒質から軸索輸送によって尾状核に向って上行する放射性蛋白質の局在を電子顕微鏡オートラジオグラフィによって分析し、この放射性蛋白質によって特異的にラベルされるシナプスの微細構造を、6-hydroxydopamine (6-OHDA) の脳室内注入によって退行を示すシナプスのそれと比較考察することにより、黒質・尾状核の上行性神経経路に属するドーパミン作動性シナプスの形態学的特徴をはじめて明らかにした。すなわち、これらのシナプスは尾状核内の樹状突起枝におわる非相称シナプスで、その小胞にはやや形態的に不規則性がみられるが、その大きさは直径45~55nmであり、神経末端の中で一様にしかもそれ程稠密でなく分布していることが判明した。

(2) 長いあいだにわたって、神経生理学や薬理学の面から、極めて間接的に類推されてきた尾状核におけるドーパミン作動性神経とコリン作動性神経とのバランスの問題を形態学的に追求するために、尾状核でアセチルコリン合成酵素であるコリンアセチル転移酵素 (CAT) の光学および電子顕微鏡抗体組織化学的研究を行った。その結果、まず CAT の抗体により強く染色されたいくつかの樹状突起枝が、(1)で明らかにされたドーパミン作動性シナプスと形態学的に極めて類似したシナプスを直接受けていることが明らかになった。

更に進んで、6-OHDA の脳室内注入により退行をおこした神経終末が、前期 CAT の抗体により強く染色された樹状突起枝と非相称シナプスにより直接連結している所見をいくつか得ることができた。これによって黒質・尾状核ドーパミン作動性ニューロンと尾状核コリン作動性ニューロンとの連結の可能性に関する長年の作業仮説に、はじめて直接的な証明を与えることができた。

### 論文審査の結果の要旨

申請者は、錐体外路系の尾状核におけるドーパミン作動性シナプスの微細構造を研究するに当って、中脳にある黒質から尾状核に向って、生理的な軸索輸送によって運搬される放射性蛋白質の局在をオートラジオグラフィによって分析するとともに、6-hydroxydopamine (6-OHDA) の脳室内注入によるシナプスの退行過程を合わせて分析するという独創的方法をもって、これまでの黒質部の電流欠失法や過マンガン酸カリ固定法によるシナプス小胞の内部の顆粒化による方法などでは果せなかった、正常状態での黒質・尾状核上行性神経経路に属するドーパミンの作動性シナプスの微細構造を明らかにした。

更に、アセチルコリン合成酵素である、コリンアセチル転移酵素に対する抗体を用い、光学および電子顕微鏡抗体組織化学の方法によって、尾状核におけるコリン作動性ニューロンの局在とその微細構造を細胞体、樹状突起、軸索、神経終末の全体にわたって、はじめて明らかにすることができた。

尾状核におけるドーパミンとアセチルコリンのバランスの問題は、比較的古くからこれら神経伝達物質に対する種々の Agonists, Antagonists を用いた薬理学的研究から間接的に類推されてきた。しかし、申請者の研究は、上記のコリンアセチル転移酵素の電子顕微鏡抗体組織化学と 6-OHDA の脳室内注入とを併用する独創的方法によって、尾状核で 6-OHDA による退行を示す神経終末が、コリンアセチル転移酵素の抗体によって強く染色された樹状突起枝と直接非相称シナプスを形成することを確認し、上記の作業仮説に形態学的な根拠を与えることができた。

以上の如く、申請者は本論文において、錐体外路系における上行性黒質・尾状核ドーパミン作動性ニューロンおよび尾状核コリン作動性ニューロンの連結の可能性を形態学的に確認し、合わせてこれら関連ニューロンの微細構造を明らかにするなど、錐体外路系に新しい知見を加えることができた。この成果は、錐体外路系の解剖学、生理学、薬理学、病理学など多方面の分野の発展に寄与するところが少なくない。参考論文 1～6 は淡蒼球・黒質下行性ニューロンの実在を明らかにするなど、哺乳類の中樞神経系での全く新しい神経経路の研究から成っており、申請者がすぐれた研究能力と学識をもっていることを示している。

よって、本論文は理学博士の学位論文として価値あるものと認める。