

氏 名	周 里 鋼
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2743 号
学位授与の日付	平 成 16 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 脳 統 御 医 学 系 専 攻
学位論文題目	CHEMICAL ORGANIZATION OF PROJECTION NEURONS IN THE RAT ACCUMBENS NUCLEUS AND OLFACTORY TUBERCLE (側坐核および嗅結節における投射ニューロンの化学的構成)
論文調査委員	(主 査) 教 授 福 山 秀 直 教 授 中 西 重 忠 教 授 金 子 武 嗣

論 文 内 容 の 要 旨

側坐核と嗅結節はともに腹側線条体に分類されている。情動の処理に関連すると考えられる側坐核は前頭前野、海馬、扁桃核、視床の正中核群・髄板内核群より興奮性入力、中脳からドーパミン入力を受けている。一方、嗅覚の処理に関連すると考えられる嗅球、嗅皮質、perirhinal cortex は嗅結節に投射している。また嗅結節は、視床の髄板内核の一部から興奮性入力を、中脳からドーパミン入力を受ける。

背側線条体（尾状核及び被殻）は主に運動制御に関係する部位であり、その主要な投射ニューロンは prepro-enkephalin (PPE) あるいは prepro-dynorphin (PPD) を産生し、それぞれ背側線条体において間接経路（淡蒼球外節を通じて脚内核と黒質に投射する）あるいは直接経路（脚内核と黒質に直接的に投射する）の起始ニューロンとして働くことが知られている。腹側線条体の投射ニューロンの化学的構成を研究するために、PPE, PPD, prepro-tachykinin A (PPTA, サブスタンス P の前駆ペプチド) 及び prepro-tachykinin B (PPTB, ニューロキニン B の前駆ペプチド) 産生ニューロンの細胞体をそれぞれ標識する抗体を用いた免疫染色法と逆行性トレーサー法を組み合わせる実験を行い、以下の結果を得た。

- ① 腹側線条体から腹側淡蒼球への投射は、部位対応的に分布していた。つまり、側坐核の内側のニューロンは腹側淡蒼球の内側へ、側坐核の中央部のニューロンは腹側淡蒼球の外側へ、側坐核の外側及び嗅結節のニューロンは腹側淡蒼球の腹外側へ各々投射していた。
- ② 逆行性標識により、側坐核から腹側淡蒼球に投射するニューロンは、約60%がPPD産生ニューロンであり、約40%がPPE産生ニューロンであることが分かった。中脳の黒質及び腹側被蓋野へ投射するニューロンは、すべてPPD産生ニューロンであった。
- ③ 嗅結節から腹側淡蒼球への投射ニューロンの化学的構成は側坐核のそれと類似する。しかし、嗅結節から中脳へ投射するニューロンは見出されなかった。
- ④ 腹側線条体から腹側淡蒼球及び中脳へのPPTA産生ニューロンの投射はPPD産生ニューロンの投射と似ていた。
- ⑤ 腹側線条体から腹側淡蒼球への投射では、背側線条体から淡蒼球外節の投射に比べ、PPE産生ニューロンの割合が少ないことが分かった。
- ⑥ 背側線条体から淡蒼球外節及び中脳に投射するPPTB産生ニューロンは見出されていないが、側坐核から腹側淡蒼球及び中脳に投射するニューロンのうち、それぞれ7.7%及び5.5%がPPTB産生ニューロンであることが分かった。

以上の結果より、腹側線条体は背側線条体に比べて線維連絡とペプチド発現についての分化が進んでいない、あるいは腹側淡蒼球は淡蒼球外節と脚内核の混合体であると考え得ることが示唆された。また、側坐核のPPTB産生ニューロンについては、腹側淡蒼球と連続している無名質に投射する可能性があり、将来のより詳しい研究を必要としている。

論文審査の結果の要旨

側坐核および嗅結節は腹側線条体に属し、それぞれ情動および嗅覚情報処理に関連すると考えられる神経核である。本研究では、側坐核および嗅結節の投射ニューロンを、逆行性ニューロン標識法と免疫組織科学法とを組み合わせで解析している。特にプレプロペプチドC末端に対する抗体を用いて、プレプロエンケファリン (PPE)、プレプロダイノルフィン (PPD) などをその産生部位でとらえることによって、ペプチド産生ニューロンの細胞体を可視化する手法を用いたところに特色がある。

PPEとPPD、はそれぞれ別個の腹側線条体投射ニューロンにより産生されており、腹側淡蒼球への投射ニューロンの約40%がPPE陽性で、60%がPPD陽性であった。この結果は、背側線条体から淡蒼球（ヒトの淡蒼球外節に相当する）への投射においては86%がPPE陽性で、17%がPPD陽性であることと比べると、大きく異なっていた。次に、側坐核から黒質内側部あるいは腹側被蓋野への投射ニューロンのほとんどはPPD陽性かつPPE陰性であった。さらに、嗅結節からはこれらの中脳流域への投射は認められなかった。今回の結果を基底核背側システムの神経回路と比較すると、腹側システムの腹側淡蒼球は背側システムの淡蒼球と脚内核（淡蒼球内節）の両方に相当する部分を含んでいると考えられた。

以上の研究は側坐核などを含む腹側線条体の神経回路の解析に貢献し、情動および嗅覚機能の解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成16年2月20日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。