京都大学	博士（医学）	氏　名	倉本　恵梨子
論文題目	Two types of thalamocortical projections from the motor thalamic nuclei of the rat: a single neuron tracing study using viral vectors. (ラット視床の前腹側核-外側腹側核から大脳皮質への二種類の軸索投射様式：ウイルスベクターを用いた単一ニューロンレベルでの解析)		

（論文内容の要旨）

視床の ventral anterior and ventral lateral nuclei（VA-VL 核）は大脳基底核と小脳からの入力を受け、大脳皮質の運動関連領野へ出力するため、運動に重要であると考えられる。ラットでは VA 核と VL 核の細胞構築が均一で両者を区別できないため、ひとまとめに VA-VL 核として扱われることが多い。しかし、大脳基底核の出力部である黒質網様部／淡蒼球内節からの求心性線維は主に VA-VL 核の吻側部に投射し、小脳核からの求心性線維は主に VA-VL 核の尾側部に投射し、二つの求心性線維の分布はほとんど重ならないため、VA-VL 核は機能的に異なる二つの領域からなると考えられる。

本研究では、最初に化学的マーカーのグルタミン酸脱炭酸酵素６７（GAD67）および小胞性グルタミン酸トランスポーター２（VGluT2）が VA-VL 核で不均一な分布を示すことを明らかにし、これに基づき VA-VL 核を二つの領域に分けた。すなわち、抑制性のマーカーである GAD67 陽性の軸索終末様構造は VA-VL 核の吻側部に多いが、尾側部ではあまりみられないのに対して、興奮性の軸索終末マーカーである VGluT2 の免疫反応性は尾側部で強いが、吻側部で弱い、という対照的な染色パターンが観察されたことから、VA-VL 核の吻側領域をおそらく大脳基底核から由来する抑制性の求心性軸索終末が優位な領域 inhibitory afferent-dominant zone（IZ）とし、尾側領域をおそらく小脳に由来する興奮性の求心性軸索終末が優位な領域 excitatory subcortical afferent-dominant zone（EZ）とした。

次に、このような異なる二種類の入力を受ける IZ と EZ のニューロンの間で、軸索投射様式に違いがないか、単一ニューロンレベルで形態学的な解析を行った。単一の視床ニューロンの形態を完全に可視化するため、膜移行性シグナル付き緑色蛍光タンパク(palGFP)を発現するシンドビスウイルスを用いた。ウイルスをラット視床 VA-VL 核に注入し、２９半球において３９個の VA-VL 核のニューロンを palGFP で標識した後、抗 GFP 抗体を用いて酵素抗体染色法を行い軸索末端まで完全に可視化した。このうち、IZ ニューロン５個および EZ ニューロン５個の合計１０個のニューロンについて軸索を完全に再構築した。その結果、再構築した５個の IZ ニューロンはすべて大脳皮質だけでなく線条体にも軸索を投射していた。これに対して、５個の EZ ニューロンはすべて大脳皮質にだけ軸索投射していた。大脳皮質では IZ ニューロン、EZ ニューロンどちらも運動関連領野を中心に、広い範囲に軸索投射していたが、興味深いことに、IZ ニューロンの場合、軸索終末様構造の約半数、４７-６６%が I 層に分布していたのに対し、EZ ニューロンの場合、I 層に分布する終末様構造はたったの２-１５%だけで、おもな投射先は II-V 層であった。

結論として、大脳基底核から入力を受ける IZ ニューロンは線条体へ軸索を投射し情報をフィードバックしたが、小脳から情報を受ける EZ ニューロンは線条体へ軸索投射しなかったことから、皮質下では大脳基底核と小脳の情報は混ざらず、独立して扱われると考えられる。また、大脳皮質において、IZ ニューロンは錐体ニューロンの apical dendrite に、EZ ニューロンは錐体ニューロンの basal dendrite に情報を伝達し、それぞれが協調して働くことで適切な運動が発現することが示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

視床 VA-VL 核は大脳基底核と小脳から情報を受け、大脳皮質・運動関連領野へと投射する運動制御の中継核である。本研究では、入力の違いからラットの VA-VL 核を二つに分け、大脳基底核に由来すると思われる抑制性の入力が優位な VA-VL 核の吻側領域を inhibitory afferent-dominant zone (IZ) とし、小脳核に由来する興奮性の入力が優位な尾側領域を excitatory subcortical afferent-dominant zone (EZ) とした。

次に、IZ と EZ ニューロンの軸索投射様式を単一神経細胞レベルで比較し、以下の所見を得た。1)IZ ニューロンは大脳皮質に加え線条体にも軸索投射したが、EZ ニューロンは大脳皮質だけに投射した。2)大脳皮質では、どちらのニューロンも運動関連領野を中心に広汎に軸索投射したが、IZ ニューロンの軸索は I 層中心に分布したのに対し、EZ ニューロンの軸索は III-IV 層中心に分布した、という違いがあった。以上の結果から、大脳基底核から情報を受ける IZ ニューロンは線条体に情報を feedback し、大脳皮質では錐体細胞の apical dendrite に出力する。一方、小脳からの情報を受ける EZ ニューロンは主に錐体細胞の basal dendrite へ出力し、両者が協調的に働き、適切な運動が発現することが示唆された。

以上の研究は VA-VL 核がどのように大脳基底核と小脳からの情報を大脳皮質に出力するのか形態学的に解析したもので、大脳皮質・運動関連領野の神経回路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２１年２月１７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。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降