

(論文内容の要旨)

脳は外部情報を受けそれに適応し対応する重要な器官であり、ヒトを含む霊長類でよく発達している。申請論文は、マカクザルにおいて異なる生理機能と発達様式を示す2つの脳領域、小脳皮質と視床下部に注目し、それらの発達過程を主に神経化学的、神経解剖学的手法により解析したものである。

まず生後に神経回路網が完成する小脳皮質に注目し、小脳皮質の発達において重要な機能をもつと考えられる各種神経栄養因子類のタンパク量とそれらを含む細胞の発達変化を、酵素免疫測定法と免疫組織化学法を用いて解析した。その結果、小脳皮質におけるBDNFとNT-4/5は、胎児期にすでに小脳皮質に存在し、その量は小脳皮質がほぼ完成する生後2ヶ月まで順次増加し、その後成熟期までほとんど変化しなかった。さらにBDNFとNT-4/5の細胞分布を調べると、生後の各発達段階において、プルキンエ細胞や顆粒細胞等ほとんどすべての小脳皮質細胞で発現していることが明らかとなった。以上の結果から、BDNFとNT-4/5はマカクザル小脳皮質の発達と成熟期における機能維持にとって重要な脳内機能分子であることが示唆された。

一方、NT-3量は胎児期に最も多く、出生とともに減少しその後成熟期まではほぼ一定量を保っていた。またNT-3は生後初期においては、バグマングリア細胞の線維で強く発現していること、さらにNT-3の受容体であるTrkCは、生後発達初期に移動前の顆粒細胞で発現していることを観察した。以上の結果から、バグマングリア線維に発現しているNT-3には、顆粒細胞の外顆粒層から顆粒層への移動を促進する作用があることが示唆された。

次に、生後の思春期発来における視床下部の性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)の分泌増強のメカニズムを明らかにするため、GnRHニューロンへのシナプス入力の変化を解析した。グリア細胞による神経細胞の包囲はシナプス入力を物理的に妨げると考えられるので、GnRHニューロン周囲におけるグリア線維酸性タンパク質(GFAP)陽性構造の発達変化を調べた。その結果、GnRHニューロンのグリア細胞による包囲は発達にともない減少することが明らかとなった。また、GnRH分泌の促進物質であるkisspeptinニューロンからGnRHニューロンへのシナプス入力を検討したところ、シナプス入力は予想されるより少なく、GnRHニューロン以外の神経細胞集団により多く投射している事が明らかとなった。これらの結果から、発達にともなうグリア細胞による包囲の減少により、kisspeptinニューロンからGnRHニューロンへの直接的、間接的入力が増加して思春期発来時のGnRH分泌の増強が引き起こされる可能性が考えられた。

(論文審査の結果の要旨)

霊長類の脳は他のほ乳類に比較してよく発達しており、その機能は複雑さを増してきている。この器官は、胎生時期において時間軸にそってさまざまな遺伝子が発現することにより作り出されるが、生後では外部からの諸因子の影響を受けて再編成や改変が起こる事が知られている。申請論文は、生後に神経回路網が完成し、また再編成の起こることが知られているマカクザルの小脳皮質と視床下部を研究対象として、前者では神経栄養因子とその受容体に、後者ではグリア細胞や興奮性神経ペプチドニューロンのシナプス入力に注目して、神経回路網形成への関与について明らかにしたものである。

第一章では、神経系の発生発達に重要な分子である神経栄養因子の BDNF、NT-4/5 及び NT-3 とその受容体 TrkC の発達に伴う変量とそれらを含む免疫活性構造の変化を、酵素免疫測定法と免疫組織化学法で解析した。その結果、BDNF と NT-4/5 は胎生時期から順次増量するが、NT-3 は胎生時期に多量存在し発達とともに減少する事を発見した。さらに、BDNF と NT4/5 は調べた発達時期で全ての小脳皮質細胞に存在し、これらの分子は小脳皮質の発達と機能維持に重要なものと結論している。一方、NT-3 はバグマングリア細胞に存在し、その受容体 TrkC を含む外顆粒層細胞に作用して細胞移動を開始させる重要な因子であることを示唆した。従来小脳皮質における神経栄養因子の発達は、げっ歯類での報告がわずかにあるだけで、霊長類では初めての報告であり価値あるものである。第二章、三章は、霊長類における思春期発来がどのようなメカニズムで起こるのかを、明らかにしたものである。従来、思春期発来は視床下部の性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) の分泌増強によって起こる事が知られている。申請者はまず、視床下部におけるグリア線維酸性タンパク質 (GFAP) の免疫活性構造の変化を調べた結果、発達とともに減少することを見いだし、GnRH ニューロンへのグリア細胞の包囲が除去されることで GnRH の放出が増強される可能性を示した。さらに近年、興奮性神経ペプチドである kisspeptin が GnRH の放出を引き起こすことが報告され、思春期発来に本ペプチドが関与することが考えられているので、三章では成熟期視床下部における kisspeptin ニューロンから GnRH ニューロンへのシナプス入力を調べた。その結果、kisspeptin ニューロンから GnRH ニューロンへの入力は予想よりはるかに少なく、GnRH ニューロン以外への入力が多かった。このことから、kisspeptin ニューロンの GnRH 増強作用は直接的シナプス入力によるだけでなく、他のニューロンを介する間接的なものが多い事を示唆した。これらの成果は霊長類では最初の報告であり、意義深いものである。また第二、三の研究成果は今後のヒトの思春期発来のメカニズム解明に寄与することが多いものと考えられた。

以上の評価に基づき、申請論文は博士（理学）の学位論文として価値あるものと認めるとともに、論文内容とそれに関連した試問の結果合格と認めた。