

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	坂本 雅行
論文題目	成体脳におけるニューロン新生は先天的にプログラムされた匂い応答に必須である		
(論文内容の要旨) ヒトを含めた哺乳類の成体脳では、海馬・歯状回と側脳室周囲・脳室下帯の2ヶ所でニューロン新生が起こっている。海馬・歯状回のニューロン新生はよく研究されており、記憶・学習といった高次脳機能との関わりが明らかにされてきた。一方、側脳室周囲・脳室下帯で生まれたニューロンは、嗅球へ移動して抑制性の介在ニューロンである顆粒細胞や傍糸球細胞として神経回路に組み込まれることが知られているが、その生理的意義は未だ不明の点が多い。また、齧歯類の嗅球は匂い分子を検出する主嗅球と、フェロモンを検出する副嗅球から構成されているが、解析の多くは主嗅球に限られており、副嗅球についてはほとんどわかっていなかった。 そこで、成体脳新生ニューロンを選択的に標識可能な遺伝子改変マウスを用いて、副嗅球における新生ニューロンの組み込みを観察した。その結果、主嗅球と同様、副嗅球においても新生ニューロンが一生涯を通じて既存のニューロンと入れ替わって神経回路に組み込まれていることがわかった。また、成体脳ニューロン新生を選択的に阻害した遺伝子改変マウスを解析したところ、時間の経過とともに主嗅球と副嗅球の顆粒細胞は減少した。したがって、持続的なニューロン新生は嗅球の顆粒細胞数および神経回路の維持に必須であることが明らかとなった。 次に、嗅覚機能におけるニューロン新生の意義を調べるため、ニューロン新生を阻害したマウスを用いて様々な嗅覚行動解析を行った。匂い識別能力について調べたところ、ニューロン新生を阻害しても、匂いの嗅ぎ分けに異常は見られなかった。天敵臭に対する反応を調べたところ、野生型マウスもニューロン新生を阻害したマウスも天敵臭に対して忌避反応を示した。ところが、天敵臭と報酬と一緒に提示すると、野生型マウスは近づかないのに対し、ニューロン新生を阻害したマウスは近づいた。さらに天敵臭と報酬の提示を繰り返すと、ニューロン新生を阻害したマウスは報酬がない状態でも天敵臭に近づくよう条件付けされた。したがって、ニューロン新生を阻害すると、報酬関連学習において天敵臭に対する応答が変化することが明らかとなった。 さらに、匂いによって誘起される様々な性特異的行動を調べたところ、ニューロン新生を阻害したオスマウスは、野生型マウスと異なり、馴染みの無いオスマウスに対して攻撃行動をほとんど示さず、メスマウスに対してほとんど交尾行動を示さなかった。また、ニューロン新生を阻害したメスマウスの多くは妊娠を継続できず、流産しやすくなっていた。さらに、仔を出産しても、積極的に子育てを行わないため、新生仔の胃の中には母乳がほとんど無く、多くの新生仔は生後24時間以内に死亡した。すなわち、ニューロン新生を阻害すると、攻撃行動や交尾行動、子育て行動等の性特異的行動に異常が見られた。 以上の結果より、成体脳ニューロン新生は、天敵臭に対する応答、性行動や子育てなど、先天的にプログラムされた匂い応答に必須であることが明らかにされた。			

(論文審査の結果の要旨)

哺乳類の成体脳の海馬・歯状回や側脳室・脳室下帯には神経幹細胞が存在し、絶えずニューロンが新生している。海馬のニューロン新生についてはよく研究されており、高次脳機能との関わりが報告されているが、側脳室・脳室下帯で生まれて嗅球に組み込まれる新生ニューロンの生理的意義には未だ不明の点が多い。また、齧歯類の嗅球は匂い情報処理を担う主嗅球とフェロモン情報処理を担う副嗅球から構成されているが、副嗅球に組み込まれる新生ニューロンについてもよくわかっていなかった。

申請者は、成体脳新生ニューロンを標識可能な遺伝子改変マウスを用いて、副嗅球に組み込まれる新生ニューロンについて長期間観察をおこなった。その結果、副嗅球にも新生ニューロンは組み込まれており、12ヶ月後には約25%の顆粒細胞が新生ニューロンによって置き換わっていることがわかった。同時期の主嗅球では、約65%が新生ニューロンと入っており、主嗅球と副嗅球では新生ニューロンの組み込まれる割合が異なることを明らかにした。また、成体脳ニューロン新生を選択的に阻害した遺伝子改変マウスでは、副嗅球の顆粒細胞数が減少していくことがわかった。したがって、持続的なニューロン新生は主嗅球だけでなく、副嗅球の神経回路の維持にも必須であることを明らかにした。

次に、ニューロン新生を阻害した遺伝子改変マウスを用いて嗅覚行動解析を行ったところ、匂いの嗅ぎ分けや匂い記憶の維持には異常はみられなかった。ところが、天敵臭と報酬の関連学習を行った際、野生型マウスは天敵臭に対して忌避反応を示して報酬を食べないのに対し、ニューロン新生を阻害したマウスは天敵臭に対して忌避反応を示さず、報酬を食べ始めた。このように、ニューロン新生を阻害すると、天敵臭に対する応答が変化することがわかった。また、ニューロン新生を阻害したマウスは、攻撃行動や交尾行動、子育て行動など、匂いによって誘起される性特異的行動に異常が見られることを明らかにした。よって本研究は、成体脳ニューロン新生は天敵臭に対する応答、性行動や子育て行動など、先天的にプログラムされた匂い応答に必須であることを解明した。

以上より、本論文は博士（生命科学）の学位論文として価値あるものと認めた。

また、平成24年1月30日論文公聴会を開催し、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日