

氏 名	ふる た たか ひろ 古 田 貴 寛
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	論 理 博 第 1424 号
学位授与の日付	平 成 15 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	A novel modulatory system in the cortico-basal-ganglia loop (新規に発見された皮質—基底核回路における調節機構)

(主 査)
論文調査委員 教授 石 田 英 実 教授 西 田 利 貞 教授 米 井 脩 治

論 文 内 容 の 要 旨

哺乳動物ではヒトに向かって大脳化が見られ、その中心的部位は大脳皮質であり、それに次ぐ部位として随意運動の制御に関わる線条体核が知られている。申請論文では、脳と随意運動機能の進化に関する理論的背景を探るために、主に組織化学的方法を用いて、線条体核を中心とする神経回路の解析を行っている。

主論文の前半では、ラットの脳におけるニューロキニン B 産生線条体核細胞の性質を、ニューロキニン B の前駆体物質であるプレプロタキキニン B の C 末端を特異的に認識する抗体を用いた免疫染色法や蛍光二重染色法等によって分析した。その結果、背側線条体の神経細胞の約 5% がニューロキニン B を発現することが分かった。また、これらのニューロキニン B 発現細胞は、投射型神経細胞のマーカーを発現するが、内在性神経細胞のマーカーを発現しないことが明らかになった。したがって、ニューロキニン B 発現細胞は投射型神経細胞であることが示唆された。しかし、これらの細胞は、ほとんどの線条体神経細胞で見られるドーパミン関連タンパクの発現がないなど、特徴的な群であることも示された。腹側線条体においてもニューロキニン B 産生神経細胞が他の主要な線条体神経細胞マーカーとは異なる分布を示し、その分布はミューオピオイド受容体の分布と重なることや、背側線条体内と同様に、ドーパミン関連タンパクとの共発現率が低いという結果が得られ、ニューロキニン B 産生細胞の特異性が明らかにされた。

主論文の後半では、免疫染色法に加え、カイニン酸による神経細胞破壊実験、トレーサー注入実験を組み合わせ、ニューロキニン B 産生細胞が投射線維を送る部位を検索した。その結果、ニューロキニン B 産生背側線条体細胞は、線条体投射先としてこれまでに知られていた黒質や淡蒼球外節ではなく、無名質に投射することが示された。また同時に、in situ hybridization を組み合わせることで、ニューロキニン B の受容体である NK3 を発現する無名質の神経細胞が非コリン作動性の抑制性神経細胞であることと、これらの細胞は大脳皮質に投射線維を送ることが示された。さらに、その細胞がニューロキニン B に対し促進的な反応をすることも電気生理学的に明らかにされた。

以上の研究により、線条体核の特別な神経細胞群がニューロキニン B を大脳基底部に放出し、それによって促進的な影響を受けた NK3 神経細胞が GABA を放出して大脳皮質の神経細胞の活動を調節している機構を始めて明らかにした。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

脳の進化は人類学における主要テーマの一つであり、形質人類学においては主にサイズの比較研究が行われてきた。しかし脳は、膨大な神経細胞の複雑な結合関係と相互作用により機能しているはずであり、神経細胞の数を反映するサイズのみから脳の進化を考えることは不十分である。そのためには、各種の神経細胞の性質や機能、他の神経細胞との相互作用を明らかにし、さらにそれを組み上げた脳が全体として発現する機能を明らかにする必要がある。申請者は、この視点から、随意運動の制御に関わる線条体に注目し、そこに存在する神経細胞の性質について主に免疫組織学的手法を用い、解析を行っている。

主論文の前半では、ラットの脳におけるニューロキニン B 産生線条体核細胞の性質を、免疫染色法や蛍光二重染色法を

用いて分析している。主論文の後半では、ニューロキニン B 産生線条体核細胞が投射線維を送る部位を、免疫染色法に加え、カイニン酸による神経細胞破壊実験、トレーサー注入実験を組み合わせ検索を行っている。その結果、(1)ニューロキニン B を産生していることを特徴とする神経細胞が第 3 の線条体投射型神経細胞群として存在していること、(2)その神経細胞群が無名質に投射線維を送っていること、(3)無名質に放出されたニューロキニン B は NK3 陽性神経細胞に促進性の影響を与えること、(4)無名質に存在する NK3 陽性神経細胞が非コリン作動性の抑制性神経細胞であり、大脳皮質に投射していることを明らかにしている。

一般に新線条体の神経細胞の約90%は投射型神経細胞であり、黒質および淡蒼球内節に投射線維を送る神経細胞群と淡蒼球外節に投射線維を送る神経細胞群の二群にわけられると考えられている。本研究結果は、無名質に投射を送る未知の神経細胞群の存在を新規に発見したものである。今後この機構の機能を、薬理学、行動学といった解析を通してさらに明らかにしていく必要があるが、個々の細胞レベルまでおりて、分析的に解明された構造と機能の関係は、種間での脳構造を比較する際の理想的な理論骨格となりうるため、脳・神経科学分野、人類学分野において資するところが大きいと期待される。また、論文に示された、質の高い実験結果に基づく十分な証拠と論理性は申請者の研究能力の高さを十分示している。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文として価値あるものと認める。また、論文内容とそれに関連した試問の結果合格と認めた。