

論文審査の結果の要旨

氏名 井上 展子

本論文はマウス嗅覚系における臨界期を定義し、その神経回路形成に関する分子機構にまで言及したものである。イントロダクション、12章の内容、考察、結語、展望からなる。

第1章は **Sema7A** の OSN における発現様式、神経活動依存性について述べられている。既存の軸索ガイダンス分子など多くの分子が発現する中、この分子に着目した経緯と発現様式の詳細を詳しく述べており、分子生物学的にも意義のある内容である。第2章は **PlxnC1** の M/T cell における発現様式、時期特異性について述べられている。M/T cell で機能する分子の挙動、発現解析はあまり例がなく、また時期特異的な局在様式の記述は新規であり機能的にも非常に重要な点を見出しているものと評価できる。第3章は **Sema7A,PlxnC1** の KO マウスの作成、解析を通じた **Sema7A,PlxnC1** の機能の解明について述べられている。既存の機能から想定できる表現型ではないことを確実に抑えたいうえで、今まで語られてこなかった OSN と M/T cell 間のシナプス形成や、主樹状突起選別における機能を有することを記述した嗅覚系で初めての発見である。第4章はポストシナプス形成における **Sema7A/PlxnC1** シグナルの役割について述べられている。単に表現型での異常にとどまらず、分子レベルでシナプス形成の初期誘導に関与することを詳細に記述しており、**Sema7A** の分子の機能の新規性という意味でも意義のある内容である。第5章は **Sema7A** シグナルの下流のシグナル経路と、付随的に引き起こされる現象について述べられている。KO の表現型でみられた複数の異常がどのような経緯で引き起こされるかを秩序だって調べており、嗅覚系の回路形成の一般的な法則に触れていると思われる新規性の高い内容である。第6章は発生期の匂い暴露が成獣マウスにおける匂い知覚に与える影響について述べられている。マウス嗅覚系において刷り込み現象があることを明確に記述した重要な内容であると位置づけられる。匂いの質にかかわらず、刷り込み行動の結果は同じになるという非常に興味深い、また予測を覆す結果に関しても言及しており、行動学としても重要度の高い内容だといえる。第7章は生後の匂い暴露により嗅球で持続的に起こる変化について述べられている。行動レベルの解析だけで

なく、回路レベルでの変化を詳細に記述している。末梢からの回路変化を明らかにしたうえで、行動の変化の発露に至る経路を理解しようという意義のある試みであるといえる。第8章は片鼻閉塞により嗅球で持続的に起こる変化について述べられている。マウス臨界期を一日単位で詳細に定義することに成功した新規性の高い内容である。第9章は神経活動依存的なシナプス形成における Sema7A シグナルの寄与について述べられている。論文前半部分での分子機構が外界の刺激依存的な回路形成において必要十分であることを分子遺伝学手法を用いて証明した、前半と後半のつなぎ目としての重要性をもった内容である。第10章は Sema7A シグナルを阻害した場合の匂い知覚の異常について述べられている。KO 解析や外界の刺激を遮断した場合の行動異常を調べること、自閉症様の表現型が得られ、刷り込み現象の異常が一般的に知られる神経疾患の原因になりうることを示した新規性の高い内容である。第11章は嗅皮質における刷り込み記憶を担う神経回路の解明について述べられている。末梢の分子機構にとどまらず、高次回路の後天的な変化を記載しており、後続するであろう研究のさきがけとなりうる先駆的な内容であるといえる。第12章は刷り込み記憶への誘引性の付加におけるペプチドホルモン、オキシトシンの寄与について述べられている。匂いの質に関与しない誘引性の付加を行う回路を編成するための高次脳における分子基盤に関して触れ、かつ KO 解析など分子遺伝学的な裏付けをとったという臨床面にも多大な影響を与えうる重要な発見であると結論づけられる。なお、本論文はすべて論文提出者が主体となって計画、分析及び検証を行ったものである。

従って、博士（理学）の学位を授与できると認める。