

論文審査の結果の要旨

氏名 井ノ口（加藤） 霞

本論文は、マウス主嗅覚系を介した社会行動を引き起こす神経回路形成メカニズムについて記述したものである。

序論では当該分野における研究背景について概説されている。マウス嗅覚系は主に一般的な匂いを受容する主嗅覚系とフェロモンを受容する副嗅覚系の二つのシステムに大別される。主嗅覚系では匂い分子は嗅上皮に存在する嗅神経細胞により受容される。個々の嗅神経細胞は約 1000 種類存在する嗅覚受容体からたった 1 種類のみを選択し発現する。また、同一の嗅覚受容体を発現している嗅神経細胞は嗅球の特定の糸球へと投射し、それぞれの匂い分子は複数の嗅覚受容体に受容される。嗅球でコードされた匂い情報は二次神経細胞である僧帽・房飾細胞を介して嗅皮質へと伝えられる。一方で、副嗅覚系の受容器である鋤鼻器はフェロモンを受容する。この情報は副嗅球を介して、扁桃体内側核へと伝えられる。扁桃体内側核は先天的な社会行動に関わっていることがわかっている。

しかし近年、主嗅覚系で受容される揮発性のフェロモンが存在することが明らかになってきた。例えば、オスマウスの尿から単離された分子である MTMT や 5Z-OH は嗅球腹側で受容され、誘引行動を引き起こす。また、主嗅覚系のシグナル伝達を担う CNGA2 のノックアウトマウスでは雄の雌に対する社会行動に異常が見られることが明らかになっている。これらのことから、主嗅覚系が誘引性の社会行動に重要な役割を果たすことが示唆されている。しかしながら、どのような神経回路によってこれらの社会行動が引き起こされているのかは明らかにされていなかった。この状況のもと、論文提出者は誘引性の社会行動を引き起こす神経回路形成メカニズムについて研究を行った。

結果の章において論文提出者は、軸索ガイダンス分子 Neuropilin2 (Nrp2) が嗅球腹側の僧帽細胞に発現していること、その領域は Nrp2 発現嗅神経細胞の投射領域であることを見出した。Nrp2 の僧帽細胞特異的なコンディショナルノックアウトマウス (Nrp2 MC-cKO) を用い、誘引性社会行動に影響が見られることを明らかにした。この結果が Nrp2 を欠失したことによる神経回路異常によるものかを調べるため、腹側僧帽細胞の嗅球における細胞体の位置を解析した。その結果、Nrp2 MC-cKO では腹側の僧帽細胞がより背側にも配置していることが明らかになった。それに対し、嗅神経細胞特異的な Nrp2 ノックアウトマウスでは嗅神経細胞の軸索投射には異常が見られるが、僧帽細胞の嗅球における配置には異常が見られないことがわかった。Nrp2 の反発性リガンドと

して知られている Semaphorin3F (Sema3F)のトータルノックアウトマウス (Sema3F KO)および嗅神経細胞特異的な Sema3F ノックアウトマウス (Sema3F cKO)においても同様の結果が得られた。これらの研究結果から Nrp2 陽性僧帽細胞は嗅神経細胞由来の Sema3F により嗅球の腹側領域に配置されることが明らかとなった。更に、Nrp2 陽性僧帽細胞の投射領域を解析し、扁桃体内側核に投射していることを明らかにした。Nrp2 MC-cKO および Sema3F KO においては、扁桃体内側核への僧帽細胞の投射が有意に減少していることが判明した。しかしながら、Sema3F cKO においては扁桃体内側核への僧帽細胞の投射に異常は見られなかった。つまり、Nrp2 陽性僧帽細胞は嗅皮質で発現している Sema3F との反発作用によって扁桃体内側核に投射しているが、嗅球における僧帽細胞の位置は Nrp2 陽性細胞の軸索投射に影響を及ぼさないことが明らかになった。

考察の章では Nrp2 陽性僧帽細胞が扁桃体内側核以外の嗅皮質領域に投射する時間的制御の可能性が述べられている。また、主嗅覚系と副嗅覚系二つの嗅覚システムが社会行動をどのように協調して制御しているかについて考察されている。

匂い情報は生存に必須な社会行動を誘起するのに重要な役割を果たしており、先天的な社会行動を引き起こす回路は遺伝的に決定されていると考えられている。僧帽細胞の嗅皮質への軸索投射の研究はこれまで多く行われてきたが、その分子メカニズムは明らかにされていなかった。本研究は匂いのインプットと行動のアウトプットをつなぐ神経回路の遺伝学的な解明を行ったものである。末梢神経の嗅神経細胞から高次脳の嗅皮質までの神経回路形成が軸索ガイダンス分子 Nrp2-Sema3F により担われ、誘引性の社会行動を引き起こすという結果は、行動と神経回路をリンクさせたという点で、情動に関する神経科学の分野において非常に重要な貢献を果たすものと判断できる。

なお、本論文は今村文昭氏、竹内春樹氏、坂野仁氏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって研究を立案・遂行したものであり、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。