

審査の結果の要旨

神経活動パターン依存的な嗅覚神経回路の形成機構

氏名 伊原 尚樹

高等動物の神経回路は、遺伝的プログラムに加え神経活動を介した精緻化の過程を経て機能的な回路へと成熟する。本論文では、マウス嗅覚系をモデル系として嗅神経細胞（嗅細胞）が嗅球上に形成される神経回路の構築メカニズムの解明を目指し、嗅細胞における神経活動の観察と操作を行った。嗅覚系では、嗅細胞で発現する嗅覚受容体遺伝子が細胞の個性を決定し、細胞接着分子の発現を介して適切な神経軸索の接続を制御する。

嗅細胞における神経活動の観察により、接続先を同じくする同一の嗅覚受容体を発現する神経細胞集団は時間的に同期した活動を示さないものの、互いに類似した活動パターンを示すことを明らかにした。さらに光遺伝学的手法を用いて人為的に嗅細胞の神経活動パターンの操作を行った結果、異なる神経活動パターンは異なる細胞接着分子の発現を制御することを明らかにした。これらの結果は、神経細胞の個性に対応した神経活動の時間パターンが分子の発現へと変換されることで、嗅覚神経回路の形成が制御されることを示している。

この結果は、これまで神経活動依存的な回路形成の唯一のモデルであった『神経活動の同期性』を前提としたヘブ則とは異なる『神経活動の時間的なパターン』に基づいた新規の回路形成機構が存在することを示している。神経活動は、発達期の神経回路形成のみならず学習や記憶といった生涯通じて起こる可塑性にも関与する。従って、今回嗅覚系の神経回路形成で見られた神経活動パターン依存的な遺伝子発現制御機構は、生涯通じて起こる脳の可塑性を説明する新たなモデルとして敷衍できる可能性がある。

よって本論文は博士（薬科学）の学位請求論文として合格と認められる。