

論文審査の結果の要旨

氏名 馬谷 千恵

本論文は、動物が周囲の環境や自身の生理状態に応じ適切な行動を行う際に重要なはたらきをされると考えられる、感覚情報処理回路におけるペプチドニューロンによる神経修飾作用に着目し、その機序を生理学的に研究したものである。この目的に最適な実験系として、真骨魚類において発達した、神経修飾作用をもつとされるペプチドニューロンである終神経 GnRH 系 (GnRH3 と呼ばれるペプチドを産生する; 以後 TN-GnRH3 ニューロンと省略) に注目した。特に、この TN-GnRH3 ニューロンが脳内の感覚中枢などのニューロンから、どのようにその活動の調節を受け、どのようなときに活性化されるのか、そして投射先においてどのような神経修飾作用を示すのか、という点に着目して各種生理学的手法を用いて、細胞レベルで詳細に解析を行った。実験動物には、既に実験系が確立され TN-GnRH3 ニューロンの知見が豊富な熱帯魚ドワーフグーラミーと、遺伝子工学的手法が容易に適用できるメダカの全脳 *in vitro* 標本を用いた。本論

文では、TN-GnRH3 ニューロンの発火活動調節機構（第1章）、TN-GnRH3 ニューロンの高頻度発火活動とペプチド放出（第2章）、TN-GnRH3 ニューロンの投射先における神経修飾機構（第3章）、という構成で解析及び考察を行っている。

第1章では、脳内に存在する、特徴的な RFamide ペプチドファミリーに属する RFRP (RFamide Related Peptide)が TN-GnRH3 ニューロンの神経修飾作用の重要な鍵となる規則的自発発火活動をシナプス入力として調節すること、そしてそれがストレス等の、生理状態の変化に応じた TN-GnRH3 神経修飾ニューロンの自発発火活動の調節に寄与していると考えられる事を示した。

第2章では、神経ペプチドを効率よく放出することが示唆されている間歇的高頻度発火（バースト発火）が幼若期に生じやすいという新たな発見をヒントにして、成魚に加えてメダカの幼魚の脳を用い、TN-GnRH3 ニューロンにおいてバースト発火が生じる条件や、そのときにペプチド放出にとって重要な細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇が生じるかどうかを、電気生理学的手法および Ca^{2+} イメージングにより解析した。その結果、幼魚/成魚両方において TN-GnRH3 ニューロンは、グルタミン酸や GABA を介する興奮性シナプス入力が入ったときに高

頻度発火し、神経修飾物質としての GnRH3 ペプチド等を放出する能力をもつことが示唆された。

第 3 章では、TN-GnRH3 ニューロンが密に軸索投射する視覚中枢である視蓋の神経回路に着目し、その神経回路特性が、TN-GnRH3 ニューロン軸索終末から放出される GnRH3 により修飾される機序について、各種の電気生理学的手法を用いて解析した。その結果、GnRH3 の投与により、Ca²⁺依存性 K⁺(BK) channel が開いて視蓋の後シナプスニューロンの興奮性を低下させることにより、視神経－視蓋神経細胞間の神経伝達が修飾され、その修飾作用が視蓋の視覚情報処理回路に及ぼされることがわかった。

これらの論文の各章で示された研究成果は脊椎動物における、ペプチドニューロンによる神経修飾作用を理解する上で大変重要な知見であり、それを、独創的な実験系を用いてニューロンレベルで詳細に解析した論文提出者の研究成果は博士（理学）の学位を受けるにふさわしいと判定した。

なお、本論文第 1 章～第 3 章は、岡良隆他数名との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、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。