

氏名	本郷 悠
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	第 4 5 6 号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成26年2月13日
論文題目	脳幹・脊髄におけるコリン作動性介在ニューロンの形態学的解析
審査担当専門委員	(主査) 信州大学教授 中山 淳 大阪大学教授 北澤 茂 杏林大学教授 渡邊 卓

### 審査の結果の要旨

コリン作動性ニューロンは末梢神経系では運動並びに自律神経機能に関与し、中枢神経系では随意運動の調整、注意や学習、睡眠・覚醒などの機能に関与している。これらはまた、遠方へ情報を伝達する投射ニューロンと、比較的短い距離で情報を伝達し、神経細胞間の興奮調整を行う介在ニューロンとに分けられる。介在ニューロンの中でも C-terminal と呼ばれる特殊な神経終末を持つコリン作動性介在ニューロンは脳幹・脊髄の  $\alpha$  運動ニューロン上の大型終末として知られているが、これまでに脳幹の C-terminal 起始細胞の分布様式や脊髄 C-terminal 起始細胞の詳細な形態的特徴は明らかにされていなかった。申請者は脳幹・脊髄においてコリン作動性介在ニューロンの形態学的特徴を明らかにするため、マウスを用いて *in situ hybridization* と順行性トレーサー注入法による解析を行った。さらに脊髄については、遺伝子改変マウスである ChAT-Cre マウスを対象に、Cre/lox システムとアデノウイルスベクターを利用した新規細胞標識法を開発し、脊髄 C-terminal 起始細胞である partition cell の形態学的解析を行った。

本研究によって脳幹 C-terminal 起始細胞は、脊髄 C-terminal 起始細胞が存在する脊髄 VII 層の吻側延長である大細胞性網様体に存在するが、脊髄 C-terminal 起始細胞で発現している転写因子 Pitx2 は、延髄の舌下神経核中間部より吻側の C-terminal 起始細胞では発現しておらず、脊髄と脳幹の C-terminal 起始細胞は共通点と相違点を併せ持つことが示された。次にアデノウイルスベクターと Cre/lox システムを組み合わせてコリン作動性ニューロンだけを効率的に可視化

する方法を開発した。そして、この方法を用いて脊髄 C-terminal 起始細胞である partition cell を形態学的に 3 群に分類し、それぞれの群で樹状突起の広がり異なる特徴があることを明らかにした。運動ニューロン疾患や脊髄損傷後には C-terminal の形態変化が起きることが知られていることから、本研究の成果は、コリン作動性介在ニューロンの形態学的特徴を明らかにしたのみならず、運動ニューロン変性の病態理解にも寄与するものと期待される。よって、本論文の学術的価値は高く博士（医学）として合格と判断した。