

論文内容の要旨

申請者氏名 森川 勝太

ペリニューロナルネット (PNN) は、主に抑制性神経細胞周囲を網目状に覆っている特殊な細胞外マトリックスであり、臨界期の決定および恐怖記憶、薬物依存などに関与することが知られている。しかしながら、PNN は、錐体細胞周囲にも形成しているものの、これまで PNN を形成している興奮性細胞のはたらきは検討されていなかった。そこで、申請者は、成熟マウスの全脳領域において PNN を形成している細胞種を同定し、PNN 形成興奮性細胞と恐怖記憶との関連を探ることを目指した。

まず申請者は、抑制性細胞が GFP 標識されている GAD67GFP マウスを用いて、PNN が抑制性細胞以外で認められる脳領域を調べた。PNN の検出には、コンドロイチン硫酸鎖を特異的に認識する *Wisteria floribunda* agglutinin (WFA) を用いた。前帯状皮質や海馬、側坐核、中隔核、黒質などでは、WFA 陽性反応は、GFP 陽性の抑制性細胞周囲に認められた。一方、扁桃体や視床下部、海馬 CA2 領域、嗅内皮質や梨状皮質、ectorhinal cortex、temporal association cortex といった情動記憶に関連する脳領域では、WFA 陽性反応は、ほとんど興奮性細胞周囲に認められた。さらに申請者は、扁桃体外側核の WFA 陽性興奮性細胞が空間的に近接して分布していることや、これら細胞群が、恐怖記憶の表出を司る扁桃体中心核に投射していることを明らかにした。次に申請者は、扁桃体外側核における PNN 形成興奮性細胞が、恐怖学習や想起時に活性化するか否かを神経活動マーカーである cFos タンパク質の発現によって検討した。音と電気ショックを対呈示する恐怖条件づけを行ったマウス群では、WFA 陽性興奮性細胞における cFos の発現割合が、音のみあるいは電気ショックのみを与えた群に比べて有意に高く、また WFA 陽性興奮性細胞は、WFA 陰性興奮性細胞と比較して、cFos の発現割合が約 6 倍も高かった。一方で、抑制性細胞では、WFA 陽性および陰性の細胞間で、cFos の発現割合に有意な差は認められなかった。また、恐怖記憶の想起時においても WFA 陽性興奮性細胞は活性化し、その活性化割合は、音と電気ショックのタイミングを不一致させた群に比べて有意に高かった。さらに申請者は、WFA 陽性興奮性細胞の cFos 発現割合と恐怖記憶の想起レベルが正の相関を示すことを明らかにした。

以上のことより、本研究では、PNN が抑制性神経細胞のみならず興奮性神経細胞周囲にも形成されていることを明らかにし、また、PNN 形成興奮性細胞が、恐怖記憶の獲得および想起に連動して活性化し、その活性化割合が恐怖記憶の強度を決定していることを明らかにした。

論文審査結果の要旨

申請者氏名 森川 勝太

特定の神経細胞の周囲を取り巻いている特殊化した細胞外マトリックスであるペリニューロナルネット (PNN) は、細胞間を埋める単なる構造体ではなく、リガンドや受容体に直接はたらきかけ、神経可塑性や学習・記憶などの認知機能に深く関わっていることが知られている。従来、この PNN は、主に抑制性細胞周囲に形成されていると考えられており、興奮性細胞上での PNN の形成にはほとんど注目されてこなかった。そこで申請者は、全抑制性細胞が蛍光標識されている遺伝子改変マウスおよび複数の興奮性細胞マーカーを用いて、PNN 形成興奮性細胞が局在している脳領域を調べた。その結果、扁桃体や視床下部、海馬 CA2 領域、嗅内皮質や梨状皮質、*ectothalamic cortex*、*temporal association cortex* といった情動記憶に関連する脳領域では、PNN は、ほとんど興奮性細胞周囲に形成されていることを明らかにした。また申請者は、扁桃体外側核の PNN 形成興奮性細胞が恐怖記憶に関連しているか否かを明らかにするために、手がかり恐怖条件づけ学習試験を行った。その結果、恐怖学習や恐怖記憶想起時に、PNN 形成興奮性細胞は、PNN を形成していない興奮性細胞よりも、高い確率で活性化することを示した。一方、恐怖条件づけ学習における抑制性細胞の活性化レベルは、PNN の形成の有無で優劣は認められなかった。また、PNN 形成興奮性細胞の活性化割合が記憶の強度と正の相関を示すことを見出し、記憶痕跡を形成する神経細胞群に、PNN 形成興奮性細胞が含まれている可能性を示した。

以上のように、本論文は PNN が抑制性神経細胞のみならず興奮性神経細胞周囲にも形成していることを明確に示し、また PNN を形成している興奮性神経細胞は恐怖記憶の獲得や想起と連動して活性化することを世界で初めて発見したもので、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士（バイオサイエンス）の学位論文として価値あるものと認めた。