

論文審査の結果の要旨

氏名：廣 瀬 健 佑

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Synaptic mechanism of differential projections from the insular and medial prefrontal cortices to the nucleus accumbens core revealed by optogenetics

（光遺伝学的手法による島皮質および内側前頭前野から側坐核への異なる投射様式の解明）

審査委員：（主 査） 教授 篠 田 雅 路

（副 査） 教授 白 川 哲 夫

教授 小 林 真 之

教授 野 間 昇

大脳前脳部にある側坐核 (NAc) に存在するニューロンのうち、約 95%が medium spiny neuron (MSN) であり、MSN は約 2%存在するコリン作動性介在ニューロン(ChN)からの調節を受けている。NAc は、島皮質 (IC) および内側前頭前野 (mPFC) から投射を受けており、IC→NAc は、社会的報酬に対する情緒的行動の制御などに働き、mPFC→NAc は、嗜癮に関与していることが知られている。このように、各投射の機能的役割が明らかになっているにもかかわらず、各々の投射様式については明らかにされていない。本研究では、ラットを用いて IC および mPFC からの MSN および ChN への投射様式について解析した。

実験には、GABA 作動性ニューロンに緑色蛍光タンパク質を、コリン作動性ニューロンに赤色蛍光タンパク質を共発現させた遺伝子組み換えラットを用いた。遺伝子導入によりラットの IC または mPFC から NAc に投射するニューロンに波長 470 nm の光刺激によって活性化する光応答タンパクを発現させた。その後、NAc に投射するニューロンに同ラットから NAc を含んだ急性脳スライス標本を作製し、NAc からの投射線維を光刺激にて選択的に興奮させ、その時に生じる応答をホールセル・パッチクランプ法にて解析した。

その結果、以下に示す知見を得た。

1. IC への光刺激により MSN にのみ興奮性シナプス後電流 (pEPSC) が誘発された。一方で、mPFC への光刺激により MSN および ChN とともに pEPSC が誘発された。
2. 各々のニューロンは電位依存性ナトリウムチャンネル遮断薬投与により、pEPSC が消失し、カリウムチャンネル遮断薬投与により応答が回復した。また、AMPA 受容体の遮断薬投与により、pEPSC は消失した。
3. MSN では、アセチルコリン分解酵素阻害薬投与により pEPSC は減弱し、ムスカリン M₁ 受容体選択的拮抗薬投与により、その減弱は阻害された。また、非選択的アセチルコリン受容体作動薬投与によって pEPSC が減弱した。

以上から、IC からは MSN へ、mPFC からは MSN と ChN 両方に単シナプス性に投射していることが明らかになった。これは、mPFC から ChN への興奮性入力によりアセチルコリンが放出され、アセチルコリンが MSN の M₁ 受容体を介して、IC から MSN への興奮性入力を抑制する可能性を示唆している。この成果は、小児歯科学ならびに関連する神経科学分野に寄与するところが大きいものと考えられた。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和 5 年 3 月 9 日