

氏名（本籍）	大谷彰子（山口県）
学位の種類	博士（神経科学）
学位記番号	博甲第 7093 号
学位授与年月	平成26年 6月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	
	Roles of 5-HT receptors in the morphological changes of dendritic growth cones of rat cortical neurons <i>in vitro</i> with special reference to cytoskeletons (ラット大脳皮質ニューロンの樹状突起成長円錐の形態変化におけるセロトニン受容体の役割:細胞骨格に注目して)
主査	筑波大学准教授 医学博士・薬学博士 野上晴雄
副査	筑波大学教授 博士（医学） 一谷幸男
副査	筑波大学教授 理学博士 佐藤主税
副査	東京都医学総合研究所 副参事研究員 理学博士 市川眞澄

論文の内容の要旨

（目的）

本研究はセロトニンによる樹状突起形成、特に樹状突起成長円錐の形態変化と細胞骨格の変化における2種類のセロトニン受容体、5-HT1A受容体と5-HT2A受容体の役割を明らかにするために行われた。

（対象と方法）

胎生16日ラット大脳皮質ニューロンの初代培養を調製、分裂能をもつ細胞を除いたのち無血清合成培養液で4日間培養した。5-HT1A受容体、5-HT2A受容体の作動薬を4時間あるいは24時間作用させ、蛍光免疫組織化学的染色を施したのちニューロンの樹状突起の変化を定量的に解析した。さらに樹状突起成長円錐の形態に対する上記選択的セロトニン作動薬の影響を調べるため、皮質ニューロンのタイムラプスイメージングにより、成長円錐の形態変化を定量的に解析するとともに、細胞骨格の動態を免疫組織化学的に検討した。

（結果）

蛍光免疫組織化学的な検討から5-HT1A受容体が主に樹状突起幹に局在することが解ったが、5-HT1A受容体作動薬は樹状突起伸長に抑制的であった。これに対し、5-HT2A受容体は樹状突起幹から伸びる細い隆起と成長円錐を含む樹状突起全体に局在がみられ、その作動薬（DOI）はセロトニン同様樹状突起伸長を促進した。成長円錐周辺部の定量評価からDOIは成長円錐の面積と幅を増加させること、またタイムラプスイメージングによりDOIは成長円錐の形態変化を活発化さ

せることが解った。これらの観察結果と一致して DOI 投与により成長円錐におけるチロシン化チューブリンの増加、アセチル化チューブリンの減少、さらには G-アクチンの濃度の増加も観察された。

(考察)

セロトニンは成体の脳で伝達物質として機能するばかりでなく、胎生期の比較的早期に脳内に分泌されることから神経栄養因子として機能していることが推定されている。これまでの研究により既に、セロトニンが軸索伸長と樹状突起形成に促進的に作用することが推定されているが、これらセロトニンの作用を仲介する受容体のサブタイプの同定は未解決であった。本研究の結果は軸索伸長の場である成長円錐に 5-HT_{2A} 受容体が局在すること、5-HT_{2A} 受容体作動薬が成長円錐部での細胞骨格の形成・分解を促進、成長円錐の面積を拡大、さらには樹状突起の伸長を促進することを観察した。本研究は培養皮質ニューロンにおけるセロトニンによる樹状突起伸長に 5-HT_{2A} 受容体が関与することを初めて明らかにしたものである。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究では、免疫組織化学的に 5-HT_{2A} 受容体が樹状突起に局在することを示したのち、受容体の特異的作動薬と阻害剤を用いた多角的な形態学的研究により樹状突起伸長における 5-HT_{2A} 受容体の重要性を明らかにした。本研究はセロトニンの大脳皮質ニューロンの樹状突起伸長促進作用を仲介する受容体が 5-HT_{2A} 受容体であることを示した最初の研究であり、神経栄養因子セロトニンの示す生理作用の分子機構の理解に大きく貢献する成果であると思われる。

平成 26 年 5 月 1 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（神経科学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。