

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 Sheikh Mizanur Rahaman

論 文 題 目

Functional Interaction Between GABAergic Neurons in the Ventral Tegmental Area and Serotonergic Neurons in the Dorsal Raphe Nucleus

(腹側被蓋野の GABA 作動性神経と縫線核のセロトニン神経間の機能連関について)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 木山博資
名古屋大学教授

委員 和氣弘明
名古屋大学教授

委員 山田清文
名古屋大学教授

指導教授 久場博司

論文審査の結果の要旨

腹側被蓋野の GABA 作動性神経 (VTA_{GABA})は、脳内に広く投射し、睡眠覚醒など様々な行動や生理的機能を担っていることが知られている。 VTA_{GABA} 神経がどのような神経から調節を受けるのかについて明らかにするために、スライスパッチクランプ法を用いて、 VTA_{GABA} 神経から活動記録しながら様々な生理活性物質を投与した。それらのうち、セロトニン、ドーパミン、ヒスタミンが VTA_{GABA} 神経を抑制することを見いだした。一方、投射先についての解析では、 VTA_{GABA} 神経は扁桃体中心核、背側縫線核、青斑核などに密に投射しているが、光遺伝学と電気生理学を用いた解析の結果、背側縫線核のセロトニン神経が VTA_{GABA} によって直接抑制されることを見いだした。これらの結果から、 VTA_{GABA} 神経が様々な神経からの入力を統合して、背側縫線核のセロトニン神経を抑制することが睡眠覚醒などの調節に関わっていることを明らかにした。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. セロトニンは縫線核から、ドーパミンは腹側被蓋野から、ヒスタミンは結節乳頭核から来ていると想定される。しかし、これまでに十分な知見がなく、狂犬病ウイルスベクター等を用いた一次入力神経の解析が必要と考える。
2. VTA_{GABA} 神経は、脳内に広く投射しており、前頭皮質、扁桃体中心核、外側手綱核、側坐核、淡蒼球、外側視床下部、背側縫線核、中脳周囲灰白質に投射している。
3. VTA_{GABA} 神経は、ノンレム睡眠の調節に関わっていることが知られている。一方、背側縫線核のセロトニン神経は、主に覚醒時に活性化されており、ノンレム睡眠時や、レム睡眠時には活動が強く抑制されている。 VTA_{GABA} 神経が活動し、ノンレム睡眠が開始されると、それによって縫線核のセロトニン神経が直接抑制を受ける可能性が考えられる。この神経回路の同定は、睡眠覚醒を調節する神経回路の動作原理の理解において貢献することとなった。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	Sheikh Mizanur Rahaman
試験担当者	主査	木山博資	副査 ₁	和氣弘明
	副査 ₂	山田清文	指導教授	久場博司
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. セロトニン、ドーパミン、ヒスタミンは、どの領域の神経からVTA_{GABA}神経に投射しているのか？2. VTA_{GABA}は、背側縫線核以外のどこに投射しているのか？3. 睡眠覚醒調節において、VTA_{GABA} 神経が背側縫線核のセロトニン神経を抑制する役割について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経性調節学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				