

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 Srikanta Chowdhury

論 文 題 目

Optogenetic activation of serotonergic terminals facilitates GABAergic inhibitory input to orexin/hypocretin neurons

(光遺伝学を用いたセロトニン神経の活性化はオレキシン神経への抑制性入力を亢進させる)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員 久 場 博 司 

名古屋大学教授

委員 竹 本 さ や か 

名古屋大学教授

委員 中 村 和 弘 

名古屋大学教授

指導教授

山 中 貴 弘 

論文審査の結果の要旨

今回、セロトニン神経活動を光で操作可能なトランスジェニックマウス(Tph2-tTA; TetO channelrhodopsin2(ChR2))を作成し、オレキシン神経特異的に緑色蛍光タンパク質(EGFP)を発現する orexin-EGFP マウスと交配させてトリプルトランスジェニックマウスを新たに作成することで、オレキシン神経細胞を同定可能かつ、セロトニン神経活動を光操作可能なマウスを作出した。これらのマウスから脳スライス標本を作成し、スライスパッチクランプにてオレキシン神経活動を記録しながら、セロトニン神経活動を光操作することで、セロトニン神経によるオレキシン神経活動制御の仕組みについて明らかにした。その結果、セロトニン神経はオレキシン神経細胞を 5HT_{1A} 受容体を介して過分極させることで直接抑制するだけでなく、ボリュームトランスミッションによってオレキシン神経細胞への抑制性入力を亢進させることで間接的にもオレキシン神経活動を抑制することを見いだした。

本研究に対して以下の点を議論した。

1. セロトニン神経によるオレキシン神経活動の直接・間接的な抑制の睡眠覚醒調節における生理的意義については、セロトニン選択的再取り込み阻害薬の主要な副作用のひとつが眠気であることから、恐らくオレキシン神経活動により、セロトニン神経活動が活性化すると、セロトニン神経はオレキシン神経の活動を抑制するネガティブフィードバック回路として働き、オレキシン神経活動を適切な範囲に調節するのに関わっていると考えられる。
2. セロトニン神経は、脳内に幅広く投射して様々な生理機能の調節に関わっている。セロトニン神経活動を光で活性化可能なマウスを用いることで、セロトニン神経の投射先において神経軸索を活性化することで投射先とその機能を明らかにすることが出来るなど、神経回路研究において大変有用なツールと成りうる。
3. セロトニン神経活動は、オレキシン神経への抑制性入力を亢進させることにより、間接的にオレキシン神経活動を抑制したが、恐らく脳脊髄液中のセロトニン濃度が上昇することにより、引き起こされているボリュームトランスミッションであると考えられる。これによって神経活動の影響が広範囲に長時間及ぶことになるために、眠気などの睡眠覚醒調節が長時間持続することの1つの理由と考えられる。

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	Srikanta Chowdhury
試験担当者	主査 久場博司 (印) 竹本 (印) 中村和弘 (印) 指導教授 山中青弘 (印)			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <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. セロトニン神経からオレキシン神経への抑制性入力の睡眠覚醒調節における生理的意義について 2. 神経回路研究におけるセロトニン神経活動の光操作の有用性 3. ボリュームトランスミッションを介したセロトニンによる神経活動調節の生理的意義について <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>				