



Title	大脳皮質抑制性神経細胞における多様化膜分子群 Gamma-Protocadherinsの役割
Author(s)	有賀, 理瑛
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61875
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏名(有賀理瑛)	
論文題名	大脑皮質抑制性神経細胞における多様化膜分子群Gamma-Protocadherinsの役割 Gamma-Protocadherins regulate cortical interneuron function
論文内容の要旨	

大脑皮質は多様化した神経細胞により構成され、精緻な神経回路を形成している。しかし、多様化した神経細胞による大脑皮質の神経回路形成の分子メカニズムは明らかとなっていない。神経細胞に個性と多様性をもたらす遺伝子群として多様化膜分子群Protocadherin-γ (Pcdh-γ)がある。Pcdh-γは脳神経系に発現する膜タンパク質であり、22種類のアイソフォームが神経細胞毎に異なった組み合わせで発現し、さらにホモフィリックな接着活性を持つことが明らかとなっている。以上のことから、Pcdh-γが神経細胞同士の認識に利用され、大脑皮質の神経回路形成に関与していることが想定されるが、Pcdh-γの大脑皮質における役割、特に抑制性神経細胞での役割は明らかになっていない。そこで本研究では、終脳の抑制性神経細胞特異的にPcdh-γを欠損させたマウス(Pcdh-γ cKOマウス)をDlx5/6-Creマウスを用いて作製し、解析を行った。

Pcdh-γ cKOマウスは、発達不全と多動性を示し、生後23日目までに全てが死亡した。Pcdh-γ cKOマウスの大脳皮質における神経活動が正常であるか確認するために、大脳皮質の抑制性神経細胞が機能的に成熟する生後21日目において、ヒゲへの物理的刺激による体性感覚野の神経活動をフラビン蛋白蛍光イメージング法で計測した。その結果、Pcdh-γ cKOマウスの体性感覚野において、ヒゲ刺激依存的な神経活動がControlマウスに比べ有意に強く認められ、抑制性神経細胞の細胞数の減少や機能が低下している可能性が示唆された。次に、組織学的手法による抑制性神経細胞の密度と分布の解析を体性感覚野において行うと、抑制性神経細胞の密度に有意な低下は確認されなかったが、わずかな分布の異常が認められた。また、体性感覚野切片標本を作製し、ホールセルパッチクランプ法により電気生理学的解析を行ったところ、電気刺激により誘発される興奮性神経細胞の抑制性シナップス後電流の振幅が、Pcdh-γ cKOマウスでは有意に低下し、興奮性神経細胞に対する抑制性神経細胞の入力が少ないことが明らかとなった。さらに、抑制性シナップスが形成されているのか、体性感覚野における細胞体周辺の抑制性シナップス終末数を免疫染色により計測した結果、Pcdh-γ cKOマウスではシナップス終末の減少が確認された。

本研究により、Pcdh-γは大脳皮質抑制性神経細胞のシナップス形成に関与しており、さらに分布を制御していること、興奮性神経細胞との機能的な大脳皮質の神経回路形成に重要であることが示された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏名(有賀理瑛)			
	(職)	氏名	
論文審査担当者	主査 副査 副査 副査	教授 教授 教授 教授	八木 健 山本 亘彦 北澤 茂 岡村 康司

論文審査の結果の要旨

本論文では、終脳の抑制性神経細胞特異的にPcdh-γを欠損させたマウス(Pcdh-γ cKOマウス)をDlx5/6-Creマウスを用いて作製し解析を行った。Pcdh-γ cKOマウスでは、異常な発達不全と多動性、ヒゲ刺激依存的な神経活動の増強、興奮性神経細胞に対する抑制性神経細胞の入力の減少、抑制性シナプス終末の減少が確認された。その結果、Pcdh-γは大脳皮質における抑制性神経細胞のシナプス形成に関与しており、さらに分布を制御していること、興奮性神経細胞との機能的な大脳皮質の神経回路形成に重要であることが明らかとなった。本論文は、Pcdh-γの抑制性シナプス形成に関する新たなメカニズムを明らかにしたものであり博士号授与に値するものであると判断する。