



|                     |                                                                                                                           |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | 脊髄上行路形成過程とその小脳局在投射の解析 [論文内容及び審査の要旨]                                                                                       |
| Author(s)           | 荒川, 貴弘                                                                                                                    |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                                     |
| Degree Name         | 博士(生命科学)                                                                                                                  |
| Dissertation Number | 甲第11412号                                                                                                                  |
| Issue Date          | 2014-03-25                                                                                                                |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/55804">https://hdl.handle.net/2115/55804</a>                                         |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/</a> |
| Type                | doctoral thesis                                                                                                           |
| File Information    | Takahiro_Arakawa_review.pdf, 審査の要旨                                                                                        |



## 学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（生命科学）

氏 名 荒 川 貴 弘

|       |     |     |                        |
|-------|-----|-----|------------------------|
| 審査担当者 | 主 査 | 教 授 | 鈴 木 利 治                |
|       | 副 査 | 教 授 | 南 雅 文                  |
|       | 副 査 | 講 師 | 多 留 偉 功                |
|       | 副 査 | 教 授 | 山 本 融（香川大学 医学部・医学系研究科） |

## 学 位 論 文 題 名

脊髄上行路形成過程とその小脳局在投射の解析

博士学位論文審査等の結果について（報告）

動物において個体内外の情報を統御し、その結果出された命令を各所に伝達する役割を持つのが神経系であり、その形成機構の解明は、知・意識のなりたちの物質的基盤を理解する上で重要な課題である。中枢神経系を構成する神経細胞群は、その形成過程において、周囲の組織・細胞群と相互作用しながら、あらかじめ定められた標的へと軸索を投射していく。神経系の形成は、軸索を伸ばしていく神経も、この軸索が相互作用する組織・細胞群も、それぞれまさにその形成の途上にあるという極めて動的な過程のなかで進行しており、その形成過程の記述は、こうした微視的な神経群同士あるいは神経群と他の組織を構成する細胞群とのコミュニケーションが、どのようにして最終的には巨視的に均整の取れたシステムへと昇華されていくのか、その構築原理を明らかにしていく上で基礎とすべき知見である。

中枢神経系の中で、脊髄は上位中枢と末梢を結ぶ情報の通り道であり、脊髄上行路は体内外の情報を上位中枢に伝える重要な伝導路である。脊髄上行性伝導路の解析は、神経解剖学の黎明期よりおこなわれており、その成体における経路・投射先等は現在教科書に見るような知識にまとめられている。しかしながら、その形成過程は、上述したような特性に由来する技術的困難もあって、これまでほとんど明らかになっていなかった。

本論文において、著者は、発生中の胚にアクセスすることの容易なニワトリをモデル系として選択し、脊髄上行路形成過程の全容を明らかにすべく、解析を進めた。脊髄神経群の発生機構や脊髄神経の構成は鳥類から哺乳類までほぼ保存されており、ニワトリ胚での知見はヒトをはじめとする哺乳類へも基本的に適用可能と考えられる。著者は単体節程度に遺伝子導入領域を限局できるように新たに工夫した電気穿孔法を用いて、特定の部域・時期に誕生した神経群を選択的に感度よく標識することにより、頸部・上腕部・胸部・仙腰部それぞれより上行する軸索群を可視化することに成功し、その伸長過程と経路を詳細に記述した。まず、各体節より上行する軸索群は、対側を上行するものと同側を上行するものの大きく2群に大別され、対側を上行するものは、背側寄りの経路をとるものと、腹側寄りの経路を取るものの大きく2つに分類された。また、同側を上行するものは背側の経路をとって上行していた。こうして3種の主たる経路をとって上行することは、起始核の位置によらず同じであった。また、胸部・仙腰部由来の対側を上行する軸索群は、上腕部付近で伸長が揃い、その後は概ね同時に延髄・小脳へ進入していた。こうしたこと

から、形成中の脊髄内に、これら軸索群の伸長を調整するような機構が内在されていることが示された。この時の軸索群の伸長速度を解析した結果、この伸長の調整は、胸部由来の軸索が仙腰部由来の軸索を待機するのではなく、仙腰部由来の軸索が伸長速度を上げて胸部由来の軸索に追いつくことによって達成されていることが明らかとなった。また、対側部を上行する軸索群のうち、背側を上行するものの一部が形成中の小脳に達し、これら神経群が前脊髄小脳路を構成すること、また、同側を上行する軸索群の一部がやはり小脳に進入し、後脊髄小脳路を構成すること、さらに、その小脳内での投射部位は、小脳の発達に伴って限局されていき、最終的には体部位局在性をもった特定の部域に定まっていくことを明らかにした。

このように、著者は、本論文において、これまで不明であった脊髄上行性伝導路の形成過程の詳細をはじめて明らかにし、脊髄小脳路の体部位局在的投射の形成過程を示すことにより、組織形成の途上にある中枢神経群のふるまいの一例を明瞭に提示することに成功した。これらの研究結果は、中枢神経系の構築機構を理解する上で新たな知見と洞察を与えるものであり、医薬科学分野における生命科学の進展に大きく貢献するものである。

よって、北海道大学大学院生命科学院医薬科学コース博士後期課程を修了する著者は、北海道大学博士（生命科学）の学位を授与される資格があるものと認める。