



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	マウス尾側線条体における直接路・間接路ニューロンの局在に応じた視床入力の特異性
Author(s)	角野, 風子
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。利用可能日以前の閲覧方法は https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/ をご参照ください。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16640号
Issue Date	2025-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16640
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98250
Type	doctoral thesis
File Information	KADONO_Fuko_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 角野 風子

主査 教 授 吉川 雄朗
審査担当者 副査 准教授 山崎 美和子
副査 教 授 工藤 與亮

学 位 論 文 題 名

マウス尾側線条体における直接路・間接路ニューロンの局在に応じた視床入力 の 同定
(Identification of thalamic inputs to caudal striatum according to uneven distribution of direct and indirect pathway neurons in mice)

線条体は脳基底核の主要構造の一つであり、運動制御に加えて、認知機能、動機づけ、報酬処理など多様な機能に関与する。パーキンソン病や統合失調症をはじめとする多くの神経・精神疾患の病態形成には線条体の異常が関与しており、その神経回路および機能の解明は医学の進展における重要な課題である。線条体は黒質緻密部からのドパミン作動性入力を受けており、D1 受容体発現細胞（直接路）および D2 受容体発現細胞（間接路）の両方が同程度に分布する領域が大半を占める。一方、尾側線条体には D1 受容体または D2 受容体発現細胞が偏在する領域が存在し、それぞれ D2R poor zone (D2pz)、D1pz と呼ばれている。これらの領域については、入力や機能など多くの点で未解明であり、詳細な研究が求められている。

本研究では、尾側線条体への入力の解明を目的として実施された。逆行性トレーサーおよびアデノ随伴ウイルス (AAV) を用いて同領域へ投射する神経細胞のラベリングを行い、免疫組織化学的手法および共焦点顕微鏡観察などを用いて詳細な解析を行った。まず、尾側線条体における興奮性神経細胞の軸索終末に存在する VGluT1 (vesicular glutamate transporter 1) の発現を検討したところ、VGluT1 陽性軸索終末は D1pz と D2pz で同程度であった。一方で、VGluT2 の免疫染色像からは、D2pz に VGluT2 陽性軸索終末が多く存在していることが示された。次に、逆行性トレーサーを尾側線条体に注入したところ、尾側線条体は脳皮質や扁桃体、視床、黒質緻密部などから投射を受けることが示された。詳細な検討の結果、視床室傍核から VGluT2 軸索終末が多く発現する尾側線条体領域への投射が強いことが考えられた。そこで視床室傍核から尾側線条体への投射を確認するために、VGluT2-Cre マウスを用いた順行性トレーシングを実施した。その結果、視床室傍核からは間接路である D1pz へほとんど興奮性の投射が認められず、直接路である D2pz へグルタミン酸性興奮性神経軸索が選択的に投射していることも確認された。他の線条体領域におい

では直接路ニューロンと間接路ニューロンが同時に活性化されることを鑑みると、直接路と間接路が偏在している尾側線条体は非常に特殊な構造を持っており、他の線条体領域からは独立した機能単位である可能性を示唆する重要な知見と考えられた。

審査に際し、副査の工藤教授からは、尾側線条体に着目した理由について質問があり、申請者は、当該領域がドパミン受容体の発現に偏りを示すことから、他の線条体領域とは異なる機能を担っている可能性があるとし、その解明が線条体機能および関連疾患の病態理解につながるためであると回答した。また、ドパミン受容体の「相対的発現量」に基づいた議論がなされているが、絶対量についての検討はどうかとの質問がなされた。現時点では十分に検討できておらず、今後の課題とする旨の回答があった。

山崎准教授からは、D2pz において、シナプス終末が形成されているか、すなわち軸索の分布のみならず終末形成の有無について確認したかという問いがあり、申請者は未確認であり今後の課題であると応答した。

主査の吉川教授からは、D2pz が視床室傍核以外の脳部位からも投射を受けている可能性について、レトロトレーサー実験の結果が問われた。申請者は、皮質の広範な領域や黒質からの投射を確認しており、とりわけ感覚系入力が多いことから、D2pz がそれらの情報を統合する機能を持つ可能性があるとして述べた。また、視床室傍核からは尾側線条体よりも扁桃体への投射が多く観察される点については、確かに扁桃体への投射は多いが、D2pz への投射も顕著であるため、今後は回路解析に加え、機能解析も併せて行う必要があるとの見解を示した。

審査委員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。