



Title	Characterization of nigrostriatal dopaminergic appositions across striatal cell types and regions using AAV1-mediated trans-neuronal labeling
Author(s)	楊, 洋
Description	配架番号 : 3008
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16915号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16915
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99760
Type	doctoral thesis
File Information	YANG_Yang_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 楊 洋

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	准教授	橋本 直樹

学 位 論 文 題 名

Characterization of nigrostriatal dopaminergic appositions across striatal cell types and regions
using AAV1-mediated trans-neuronal labeling

（AAV1 を用いた順行性神経間標識による黒質線条体ドーパミン作動性軸索の接触様式における細胞型および領域特異性の解析）

黒質緻密部（Substantia Nigra pars compacta, SNc）に細胞体を持つドーパミン（DA）ニューロンは、運動や動機づけ、学習に極めて重要であり、この神経細胞の変性・脱落はパーキンソン病における運動症状や認知機能障害をもたらす。SNc の DA ニューロンは線条体に広く軸索投射をしているが、その様式については十分に解明されていない。

そこで本研究は、SNc の DA ニューロンの背側線条体への投射様式について順行性神経標識法を用いて詳細な検討を実施した。順行性神経標識についてはアデノ随伴ウイルス 1 型（adeno-associated virus 1, AAV1）を用いた trans-neuronal labeling 法を用いて、DA 作動性神経と投射先神経の両者を同定した。その結果、SNc の DA ニューロンはパルブアルブミン陽性介在ニューロン（parvalbumin positive interneurons, PV-INs）、コリン作動性介在ニューロン（choline acetyltransferase positive interneurons, CINs）、間接路中型有棘ニューロン（pre-proenkephalin-indirect pathway medium spiny neurons, PPE-iMSNs）に投射していることが示された。なお方法論的な点から直接路中型有棘ニューロン（direct pathway MSNs, dMSNs）は解析対象から除外している。共焦点顕微鏡を用いた三次元再構成を実施し、PV-INs と CINs は putative apposition（PAP、ドーパミン軸索のバリコシティが細胞体または樹状突起に接触する構造）が細胞体近傍に形成されることが多く、一方で PPE-iMSNs では樹状突起遠位部に PAP が分布する傾向が認められた。これら細胞種依存的な PAP の配置の相違は、ドーパミンによる線条体回路制御が、細胞毎に異なる様式で行われている可能性を示唆している。更には背内側線条体と背外側線条体において PAP の分布が異なることも示された。以上のことから本研究は、線条体におけるドーパミン神経支配の微細構造を細胞型・領域特異的に明らかにした点で、基底核回路の理解やパーキンソン病病態解明に重要な基盤情報を提供するものである。

審査にあたり、まず副査の橋本准教授から線条体における DA 投射の新規性について質問があり、申請者は本研究により DA 投射が一様ではなく、高度に構造化されていることを明らかにした点であると回答した。また黒質から線条体へのドパミン投射において認められた領域特異性や細胞型特異性は、他の神経投射にも当てはまるかどうかについての質問があり、SNc から線条体への DA 投射は特殊である可能性が高いとの回答であった。山崎准教授からは AAV1 がより活動性の高い DA シナプスを選択的に標識するかどうかについての質問があり、現時点では AAV1 による trans-neuronal labeling が活動性に依存するという直接的な証拠はない、という回答であった。また synaptic transmission と volume transmission における標識効率の相違についての質問があり、申請者は、現時点では両者の違いを示す明確な証拠はないため、今後の課題であるとの回答であった。主査の吉川教授からは AAV1 と他の AAV セロタイプとの違いについての質問があり、現時点では labeling の違いについては解明されていないとの回答であった。また今回解析対象外であった dMSN の重要性についての質問もなされ、今後の解析対象と考えているとの回答であった。

この論文は黒質線条体ドパミン回路の構造的特性を明らかにした点において高く評価され、今後の線条体回路研究の進展が期待される。

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）を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。