

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	後シナプスにおけるヒスタミン受容体の神経活動依存的な抑制制御
Title(English)	Activity-dependent synaptic plasticity through regulation of histamine receptor in the Drosophila visual system
著者(和文)	BaiYiming
Author(English)	Yiming Bai
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11718号, 授与年月日:2022年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:鈴木 崇之,一瀬 宏,桑 昭苑,廣田 順二,増田 真二
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11718号, Conferred date:2022/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

(博士課程)

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第		号	学位申請者氏名		Bai Yiming	
論文審査 審査員		氏 名		職 名		氏 名	職 名
	主査	鈴木 崇之		准教授		増田 真二	准教授
	審査員	一瀬 宏		教授	審査員		
		条 昭苑		教授			
		廣田 順二		教授			

論文審査の要旨（2000 字程度）

本論文は「Activity-dependent synaptic plasticity through regulation of histamine receptor in the *Drosophila* visual system」と題し、英語で書かれ、4 章より構成されている。

第一章「Introduction」では、これまでに明らかとなっている神経回路とシナプスの可塑性が外界からの刺激や経験に対して神経活動依存的に変化するメカニズムに関する知見、モデル生物としてのショウジョウバエ視神経系の構造と従来用いられていた実験手法、およびショウジョウバエ視神経系におけるシナプス可塑性に関する具体的な分子メカニズムについて概説している。長時間光刺激による神経活動依存的な前シナプス細胞のシナプス可塑性を制御する分子メカニズムに関しては明らかになった一方、そのシナプス可塑性の制御による神経回路における後シナプス細胞の神経活動変化に関してはほとんど明らかになっていない。ショウジョウバエの視神経細胞は主にヒスタミンを抑制性の神経伝達物質として放出し、シナプス後細胞はヒスタミン受容体 Ort によりヒスタミンを受け取ることが明らかになっていることなどを概説している。本研究では、長時間光刺激による神経回路におけるニューロンタイプ特異的な神経活動変化の現象を発見し、その現象のメカニズム解明を目的として、後シナプス細胞にある抑制性神経伝達物質ヒスタミンの受容体 Ort に着目している。この受容体に関するこれまでの知見を概説し、本研究の目的と意義を述べている。

第二章「Materials and Methods」では、本研究に用いたショウジョウバエの系統、免疫染色および脳の観察の方法について記載している。本研究の特異性として、長時間にわたる外界からの刺激に対して神経回路の神経活動を可視化する手法、およびヒスタミン受容体の転写と発現のレベルを測定する手法が挙げられる。これらを可能とした、TRIC 法、qPCR と OLLAS ラベル法について概説している。

第三章「Results」では、まず、長時間光刺激による神経回路における神経活動変化の実態を明らかにするため、第二章で説明したカルシウムを利用して神経活動を可視化する TRIC 法を用いて視神経細胞の後シナプス細胞の神経活動の観察を行っている。神経活動可視化の結果、6 日間明状態(6-day LL)を経験したハエの特定の後シナプス細胞だけが 6 日間暗状態(6-day DD)と比べて光刺激に対して活発になることが判明した。興味深いことに、6 日間明状態にされたハエでは、視神経細胞の後シナプス細胞である L1 と L2 ニューロンのうち、L2 ニューロンのみが光刺激に対して神経活動が活発となることが見出された。次に、このニューロンタイプ特異的な神経活動変化が何によってもたらされているのかを明らかにするために、後シナプス細胞のヒスタミン受容体 Ort を可視化した。すると、L2 ラミナニューロンのヒスタミン受容体 Ort の発現量がシナプス前細胞の神経活動依存的に転写レベルで抑制的に制御されていることが示された。さらには、受容体の発現量はシナプス後細胞 L2 ラミナニューロンの Ca²⁺流入とそれに伴う下流因子である CREB のシグナル伝達経路によって制御されていることを見出した。一方で、同じシナプス後細胞の L1 ラミナニューロンにはそのようなヒスタミン受容体の発現調節はなかったことも明らかになった。本研究結果は、長時間明状態に対してヒスタミン受容体が転写レベルの発現調節によって、神経回路における後シナプス細胞の神経活動はニューロンタイプ特異的に変化が起きることを示唆している。

第四章「Discussion」では、本研究の要点を概説し、本研究の意義と今後の展望を述べている。

以上を要するに、本研究から神経活動依存的な可塑性によって変化した神経回路では後シナプス細胞の神経活動はニューロンタイプ特異的に変化することが見出された。また、長時間にわたる外界からの刺激に対する神経回路における選択的な神経活動変化、および神経回路の可塑性を回路レベルで観察する手法を提示したことは、理学的貢献するところが大きい。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。