

論文審査の結果の要旨

氏名 石井智浩

本研究は高等生物の嗅覚系の解明を目ざしたもので、特定の嗅覚受容体遺伝子を発現する細胞を遺伝子組み換えにより可視化し、嗅覚受容体遺伝子の発現、及び嗅神経細胞の軸索投射の研究分野に大きな寄与をなしたものである。

本論文は3章から構成されており、最初の序章では匂い認識のメカニズム、特に嗅覚受容体遺伝子の嗅上皮における発現と、それを発現する嗅神経細胞の脳前部に位置する嗅球への軸索投射の特徴について解説している。提出者は、本研究の枠組みである基本的概念、即ちマウスにおいて約 1,000 種類存在する嗅覚受容体遺伝子が個々の嗅神経細胞では **mono-allelic** に1種類しか発現しないこと、同じ種類の嗅覚受容体遺伝子を発現する細胞は嗅球上の特定の糸球に軸索を収束させていることの重要性について問題提起を行っている。

第2章は組み換えマウスという新たな実験系の構築と、それをを用いて解析した嗅覚受容体遺伝子の **mono-allelic** な発現について記述している。これまで、嗅覚系の研究が困難であった理由の一つは、嗅神経細胞株が得られて居らず、モノクローナルで均一な細胞サンプルの入手が困難なことによっている。嗅上皮を実験材料として用いる場合、様々な嗅覚受容体遺伝子を発現する **heterogenous** な細胞集団を対象とすることになる。本研究では、この問題を克服するため、約 1,000 種類存在する嗅覚受容体遺伝子のうちの1つ、**MOR28** を発現する細胞で同時に蛍光蛋白質 Green Fluorescent Protein (GFP) を発現す

るマウスを作製した。これにより *MOR28* を発現する細胞のみを micromanipulater を用いて集めることが可能になり、特定の嗅覚受容体遺伝子に注目して解析を行う実験系が構築された。提出者はこの系を用いて、嗅覚受容体遺伝子が単一 allele からのみ発現する事を可視化する事により証明した。この章ではこれらの結果をもとに、嗅覚受容体遺伝子の mono-allelic な発現の制御機構と匂い識別における意義について考察している。

第3章は嗅神経細胞の軸索投射に影響を与える遺伝学的な要因について解析している。まず *MOR28* 遺伝子は2つの系統のマウス、129/Sv と C57BL/6 の間で遺伝的多型があることを見出し、これに着目しながら、前述のマウスを用いて、嗅神経細胞の軸索投射を GFP 蛍光と *in situ* ハイブリダイゼーションにより allele 毎に可視化して解析した。提出者は、父方と母方に由来する嗅覚受容体遺伝子に多型がある場合、軸索投射先の領域が分離することを見出した。さらに受容体遺伝子の多型以外にも、染色体上の位置や、標識遺伝子の有無や種類によって軸索投射に影響を受けることを明らかにした。これらの結果から、嗅神経細胞の軸索投射に影響を与えるパラメーターについて考察し、遺伝学的要因の違いによって軸索投射先が変化することの嗅覚系における重要性について議論している。

本研究は、これ迄主に生理学的アプローチにより扱われていた嗅覚系の解明に、分子遺伝学的手法を持ち込んだ点、独創的かつ斬新であり高く評価される。本研究は提出者が中心となって進めたものでその寄与は十分であると認められる。提出論文の主要内容は提出者を筆頭著者として欧文誌に受理されており、他に3編の欧文の共著論文がある。

以上の事柄から判断して博士（理学）の学位が授与できると判定した。