

論文審査の結果の要旨

氏名 芹澤 尚

本研究はにおい識別の分子機構を、嗅覚受容体 (odorant receptor: OR) 遺伝子の発現をしらべることにより明らかにしようとするものである。OR 分子をコードする候補遺伝子は1991年、Columbia大学のBuckとAxelらによってラットにおいて同定された。この遺伝子系は哺乳類では1,000種類に及ぶ多重遺伝子からなっており、様々な染色体上にクラスターをなして存在している。OR 遺伝子をプローブとした *in situ* hybridization により、げっ歯類の嗅上皮は4つのゾーンに分けられ、各 OR 遺伝子はこれら4つのゾーンのいずれか一つで発現している。また様々な状況証拠から、各々の嗅神経細胞で発現される OR 遺伝子の種類はおそらく1種類で、2つある対立遺伝子のどちらか一方のみが発現されていると考えられている。また嗅球への投射に際しては、同じ種類の嗅覚受容体を発現する嗅神経細胞は、約2,000個ある糸球のうち特定の2対に対して軸索を収束させている。したがって、嗅上皮において受容される匂いの化学情報は、嗅球上の糸球の位置によって規定される topographical な情報に変換されることができると考えることができる。

本研究では、OR 遺伝子の発現調節、及び、嗅神経の軸索投射機構を解明するため、*MOR28* 遺伝子クラスターを含む460kbの染色体領域を yeast artificial chromosome (YAC)ベクターに導入し (YAC-460)、これを含むトランスジェニックマウスを作製、その発現に世界で初めて成功した。本研究ではまた、YAC-460の上流及び下流領域を削った、長さの短いコンストラクト (YAC-200、YAC-180、YAC-90) を持つトランスジェニックマウスも平行して解析した。YAC-460とYAC-200を含むマウスについては全ての系統で外来性 *MOR28* 遺伝子の発現が認められ、YAC-180とYAC-90については正常な発現が認められなかった。これらの発現結果から、YAC-200には *MOR28* の発現に必要な制御領域はすべて含まれること、YAC-200には存在するがYAC-180には含まれない *MOR28* の上流領域に重要な発現制御領域の有ることが示唆された。これらの発見は、今後 OR 遺伝子の発現制御をつかさどる DNA 領域を特定する上で重要な第一歩となる。

次に本研究では、*lacZ*と *GFP*、2種類の標識遺伝子を用いて、外来性及び内在性の *MOR28* 遺伝子が相互排他的に発現されることを示した。同様な発現調節は、同じ染色体部位に導入された複数の外来性 *MOR28* 間にも観察された。これは同じ制御領域をもつ全く同じ遺伝子が複数同時発現する事なく、個々に独立して振るまい、単独に活性化されるという、極めて例外的現象である。これ迄嗅覚受容体遺伝子の選択的発現を、各 OR 遺伝子に特異的な複数の転写因子の組み合わせで説明しようとする立場もあったが、本研究での結果はこれを明確に否定するものである。この trans-acting モデルに従えば、転写因子を一分子と仮定しない限り、同じ制御領域を持つ複数の *MOR28* 遺伝子は同一細胞で共発現されなければならない。今回の研究により、同じ構造を持つ non-allelic な OR 遺伝子の間にも相互排他的発現制御の働くことが明らかとなったが、この様な調節機構はこれ迄に抗原受容体遺伝子で報告されているのみであり、本研究で確立された OR 遺伝子の発現系は、そのメカニズムの解明に大きな手がかりを与えたといえる。

学位論文はトランスジェニックマウスの作製、遺伝子の発現制御、及び制御モデルの考察からなり、その主要な部分は提出者を筆頭著者として欧文誌に発表された。論文には多数の共同研究者が名を連ねるが、提出者は一貫してこのプロジェクトをリードし、その寄与と果たした役割については特筆すべきものがある。また関連する研究内容は、このほかに共著者として欧文誌3報に発表され、関連分野の研究者から高い評価を得ている。

したがって、提出者の研究は博士（理学）の学位を授与するに値すると判断する。