

論文審査の結果の要旨

氏名 吉原 誠一

本論文は、4部からなり、第1部はマウス嗅覚受容体遺伝子 *MOR28* クラスターのゲノム構造解析、第2部は *MOR28* クラスターに存在する嗅覚受容体遺伝子の発現、第3部は *MOR28* クラスターに存在する嗅覚受容体遺伝子発現細胞の投射、第4部は、ヒトゲノムにおける嗅覚受容体遺伝子のゲノム解析について述べられている。

ヒト及びマウスの嗅覚系には、偽遺伝子を含め約千個の嗅覚受容体遺伝子が存在し、これらはクラスターをなしてほぼすべての染色体に見いだされる。論文提出者は、進化の過程で嗅覚受容体遺伝子がどのようにして現在のクラスターを形成したのかを明らかにするため、マウス 14 番染色体に存在する嗅覚受容体遺伝子 *MOR28* クラスターの解析を中心に行った。ゲノム解析および direct cDNA selection による解析を行い、このクラスターには6つの嗅覚受容体遺伝子 (*MOR28*, *10*, *83*, *29A*, *29B*, *30*) が存在していることを明らかにした。これらのうちゲノム上で隣接している *MOR28*, *10*, *83* について、遺伝子発現と発現細胞の軸索投射を詳細に解析し、これら嗅覚受容体遺伝子を発現する嗅神経細胞の投射先が脳において近接している事を明らかにした。これは、嗅覚受容体遺伝子の染色体上での linkage と投射先の linkage に相関のあることを示した最初の例である。このクラスターの中で *MOR28* と *MOR10* の対と *MOR29A* と *MOR29B* の対はコーディング領域において互いに高い相同性 (90%以上) を持っている。

ヒトのオルソログである *HOR10* クラスターと比較した結果、進化の過程で 28 と 10 遺伝子はヒトとマウスが分岐した後にマウスにおいてのみ遺伝子重複によって生じたものであり、29A と 29B 遺伝子はヒトとマウスの分岐以前に存在していたが、コーディング領域で遺伝子変換が起こり配列の相同性が維持されていることが示唆された。論文提出者はさらに、互いに似た嗅覚受容体遺伝子（90%以上の塩基配列の同一性を持つもの）をヒトゲノムにおいて探索し、高い相同性を有している嗅覚受容体遺伝子の対が多数存在することを明らかにした。これらの塩基配列を比較する事により、遺伝子重複がどの様に起こったのかについて推察している。また、これらの中には、コーディング領域の相同性が遺伝子変換によって積極的に維持されていると考えられる遺伝子対のあることも明らかにした。これらの結果を踏まえ、論文提出者は、ほ乳類においては匂い分子の識別に相似した遺伝子が積極的に活用されているというモデルを提唱している。なお、本論文第1部と第4部は坪井昭夫・名川文清との共同研究、第2部と第3部は、坪井昭夫・山崎仁香・笠井宏朗・坪井（浅井）久恵・小松円香・芹沢尚・石井智浩・松田洋一・名川文清・坂野仁との共同研究であるが、論文提出者が主体となって解析を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

従って、博士（理学）の学位を授与できると認める。