

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 大村 真代

哺乳類は、外界から入ってきた匂い物質を鼻腔内嗅上皮の嗅神経細胞で受容し、その情報を嗅球、嗅皮質といった中枢神経系へ段階的に伝達することによって匂いの識別を行っている。多重遺伝子群を形成する嗅覚受容体は、各嗅神経細胞で一種類のみが選択的に発現し、嗅上皮を4つにわけた領域（ゾーン）のいずれかに発現している。細胞レベル、分子レベルでの嗅覚受容体に関する知見が蓄積されていく一方で、匂い物質が嗅上皮上のどのゾーンでいくつの嗅神経細胞によって認識されているかという匂い応答細胞の鼻腔内での空間的な分布についての知見は少ない。本研究では、ある特定の匂いに応答する細胞を嗅上皮上で可視化する技術を確立すること、及び、その系をもちいて各ゾーンで匂い物質を認識する嗅神経細胞の数と分布を解析し、鼻腔内での空間的な匂い地図の作成を目的としたものである。

序論では嗅覚研究に関する一般的な背景について概説している。次に、本研究の目的を述べたあと、使用した試薬と手法について詳細に記載されている。

結果は、四章から構成されている。第一章では、新生児マウスから嗅上皮生切片を作製し、カルシウムイメージングを行うことで、様々な匂いに応答する嗅神経細胞の分布、すなわち、嗅上皮における匂い地図の作成が可能なアッセイ系を確立している。嗅上皮組織は鼻甲介によって複雑に入り組んだ特殊構造をとっているため、測定に適した厚さの生の嗅上皮前額断切片を再現性良く作製するために、様々な条件検討を行うことによって最適手法を開発している。第二章では、確立したアッセイ系を用いて、匂い物質の濃度変化に伴う応答細胞の数と分布の変化を解析し、各ゾーンでの濃度依存的な応答細胞数の増加と、ある特定の匂い物質を異なる閾値で認識する受容体の嗅上皮上での分布を明らかにしている。第三章では、様々な匂い物質を用いて測定したところ、嗅上皮上で匂いによって異なる応答細胞分布パターンを示し、匂い物質に特有の受容体を発現している嗅神経細胞のゾーン特異的分布を明らかにしている。第四章では、匂い物質の官能基と応答細胞の分布の関係を解析しており、カルボン酸については応答細胞がもっとも内側背側のゾーンに局在していることが明らかにしている。また、アルデヒド基をもつ匂い物質に関しては嗅上皮全体で応答がみられ、アルコール基をもつ匂い物質は、比較的外側腹側の領域に応答がみられたことを報告している。すなわち、本研究で開発した新規アッセイ系を用いて、匂い物質の化学構造とそれを認識する受容体の嗅上皮分布の相関関係についての解析や、匂い物質のもたらす生理的、心理的な効果と認識する受容体の嗅上皮分布の相関関係についても解析している。このように、解剖学上、特殊な構造をもつ鼻腔空間における匂い情報入力の第一ステップを可視化することに初めて成功している。

最後に、本研究についての考察では、研究の意義、問題点、今後の課題を詳細に記している。

以上、本論文では、マウスの嗅上皮生切片の作製技術を確立し、in situ 細胞レベルでの嗅上皮匂い応答測定を初めて可能にした。この新手法を使って、嗅上皮における匂い応答細胞の分布を解析し、鼻腔空間の匂い地図と匂い物質構造との相関関係を明らかにした。本研究で確立した手法は、今後様々な嗅覚研究に応用されると思われ、嗅覚における化学受容機構の詳細な解明のために新たな道を切り開いたものであり、学術上、応用上、貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。