

論文審査の結果の要旨

氏名 小早川 高

匂い分子は鼻腔上部に位置する嗅細胞によって受容される。嗅細胞は双極性の神経細胞で、細胞体から1本の樹状突起と1本の軸索を伸ばしている。樹状突起の先端には匂い情報の変換の場となる嗅繊毛が見られ、そこには G タンパク質と共役する7回膜貫通型タンパク質である嗅覚受容体(olfactory receptor: OR)が発現している。OR によって匂い分子が受容されたという情報は、嗅細胞特異的 G タンパク質(Golf)と、アデニル酸サイクラーゼ(ACIII)を経てサイクリック AMP (cAMP)濃度の上昇を引き起こし、サイクリックヌクレオチド依存性チャンネルを開かせる。嗅細胞の繊毛にはこの一連のカスケードで機能する複数のタンパク質が複合体をなして存在すると考えられるが、本研究においては、この繊毛に局在する新たなタンパク質、stomatin-related olfactory protein を同定し SRO と命名した。

マウスの SRO は、287 アミノ酸からなる分子量 32kDa の 2 回膜貫通型タンパク質で、マウス stomatin とは 82%のアミノ酸配列の相同性、線虫の MEC-2 とは 78%、線虫の UNC-1 とは 77%の相同性を持っている。マウスの *sro* 遺伝子は、他のストマチンファミリーに属する遺伝子に比べ発現の領域特異性が極めて高く、嗅上皮の嗅細胞でのみ発現している。また、フェロモン受容にかかわる鋤鼻嗅覚神経細胞での発現は見られない。SRO タンパク質は、嗅繊毛を含む先端部に局在しており、免疫沈降法による解析の結果、嗅繊毛の低密度膜画分において ACIII やカベオリン-1 と複合体を形成していることが明らかになった。興味深いことに、抗 SRO 抗体は嗅繊毛膜画分における cAMP 産生活性を上昇させることが見出され、SRO の抑制的機能が示唆された。従って今回同定された

SRO は、嗅繊毛の脂質ラフトにおいて、匂いシグナルの調整に重要な役割を果たすタンパク質であると考えられる。

以上のように、本研究で発見された SRO タンパク質は、嗅覚情報の受容伝達を理解する上で極めて重要であり、今後の嗅覚研究に大きく寄与するものである。なお、本学位申請論文の研究内容は、林、森田、宮道、岡、坪井、及び坂野氏との共同実験を含むが、研究の主要部分は論文提出者を中心に計画、実行されたものであり、論文提出者の寄与は十分であると判断された。また、本学位論文の内容は、論文提出者を筆頭著者として、米国の神経科学会が発行する欧文誌、Journal of Neuroscience に印刷中である。

本学位論文の審査会においては、数多くの質問が出され質疑応答は多岐にわたった。論文提出者はこれらに対して丁寧かつ適確に対応し、その一部は学位論文の最終稿に反映されている。

以上の様に、論文提出者の研究の独創性及び審査会における高い評価に基づき、博士(理学)の学位を授与出来ると認める。