

論文審査の結果の要旨

氏名 中谷洋子

本研究の目的は哺乳類の嗅覚系の基本原理の一つである 1 神経細胞 – 1 受容体というルールが、どのような分子機構により支えられているかを明らかにしようとするものである。

ヒトやマウスの嗅覚受容体 (Olfactory Receptor; OR) 遺伝子は 1000 種類を超える多重遺伝子系をなしており、数個から数十個の OR 遺伝子がクラスターを形成してほぼすべての染色体に存在している。OR 遺伝子は嗅神経細胞において特異的に発現し、個々の嗅神経細胞においてはただ一種類のみが mono-allelic に発現している。嗅神経細胞の嗅球への軸索投射は糸球という構造をターゲットに行われ、軸索投射位置の決定に際しては様々な細胞接着因子とともに OR タンパク質自体も主要な役割を担っている。嗅上皮で受容された匂いの化学情報は、嗅球においては活性化された糸球という位置情報に変換され、嗅球上の発火パターンとして脳によって識別されると考えられている。

本研究では OR 遺伝子の単一発現とその調節機構について、YAC トランスジェニックマウスにおける OR 発現系を用いて解析が行われた。まず第 1 章に記述されている様に、同じ構造を持つ 2 つの OR トランスジーンを同一染色体上に並列に挿入し、相互排他的に発現することの検証がなされた。ここで示された同一遺伝子間の相互排除は maternal / paternal、二つの allele 間の対立形質排除のモデルとしてすでに提唱されている allelic inactivation の機構では説明がつかず、新たなメカニズムによって相同遺伝子間の相互排除が保証され

ていると考えられた。そこで本研究では、OR 遺伝子の単一発現機構には1つの遺伝子が選択される活性化過程と、残りの遺伝子を発現させないための抑制的な調節機構を想定する必要があると想定し、第2章に述べられている様に、1つのOR 遺伝子が発現された後、他のOR 遺伝子の選択を抑制する負の制御機構の検討がなされた。具体的には、OR 遺伝子のコーディング領域を欠失したトランスジーンやフレームシフト変異を持つOR 偽遺伝子を用いて、これら変異遺伝子が他のOR 遺伝子と共発現するかどうかの検討がなされた。その結果、OR タンパク質が他のOR 遺伝子の新たな選択に対し抑制的な制御機能を担うことが明確に示された。これらの研究により、OR 遺伝子の相互排他的かつ mono-allelic な発現機構について初めて統一的な理解が得られるようになり、その学問的意義は大きい。第3章ではこれらの結果に基づき、1嗅神経細胞-1受容体遺伝子という基本ルールを支える分子メカニズムのモデルについて考察がなされている。提出者は、第1、及び第2章の実験から得られた結果をもとに、OR 遺伝子を正に選択する過程と、それ以外のOR 遺伝子の選択を負に抑制する過程からなる2段階のモデルを提唱し、その可能性と生物学的意味を議論している。

本研究は、これまでそのメカニズムについて全く道筋のついていなかった嗅覚受容体遺伝子の単一発現機構に、抑制的な発現制御機構の存在することを実験的に初めて示した点極めて重要であり、この研究分野におけるインパクトも非常に大きいと考えられる。ここに述べられている研究成果は、複数の研究者との協同研究によるものであるが、このプロジェクトの主要部分を占める、第1章と第2章に述べられている実験については、提出者が大学院の5年余りの間、一貫して主体的に進めてきたものであり、その寄与は充分であると認められる。なお、提出者を筆頭筆者とした論文は現在、欧文誌に印刷中であり、他4篇の共著論文も評価の高い欧文誌に掲載されている。

以上の事柄を踏まえ、博士（理学）の学位が授与できると判定した。