

審査の結果の要旨

氏名 高橋 雄二

本研究は、哺乳類嗅覚情報処理機構において重要な役割を演じていると考えられる、嗅球上の感覚地図である「匂い地図」がどのように空間的に構成されているのか、また「匂い地図」がどのような機能的重要性を持つのかについて明らかにする為に、内因性信号の光学測定法と in vivo 電気生理学的手法を用いてラット嗅球の機能解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 構造を体系的に変化させた 72 種類の匂い分子パネルと、内因性信号の光学測定法を用い、ラット嗅球背側面と背外側面の 100 以上の糸球において、その匂い応答特性（匂い分子受容範囲）を決定した。個々の糸球の匂い分子受容範囲とその嗅球上での空間位置との関係を詳細に解析する事により、共通の匂い分子受容範囲を持つ糸球群が、空間的に近傍に配置され、Molecular feature cluster を形成している事が示された。
2. 本研究で定義した 7 つの Molecular feature clusters の持つ匂い応答特性と、その嗅球上での相対的な位置関係は、異なった動物間でも保存されている事が示された。
3. 個々の糸球を活性化する芳香族匂い分子群の三次元分子構造を重ね合わせる事で、それぞれの糸球の活性化に重要な Characteristic molecular features を推定した。その結果、嗅球背側面と背外側面では、糸球を活性化する Characteristic molecular features が漸進的に、体系的に変化し表現される事が示された。
4. 嗅球「匂い地図」の機能的重要性について調べる為、匂い分子構造と、知覚される「匂いの質」と、これらの匂い分子が活性化する糸球群の嗅球「匂い地図」上での空間パターンとの関連について詳細な解析を行ったところ、特定の Molecular feature cluster 内の糸球群を活性化する匂い分子群は、共通の「匂いの質」を持つ傾向がある事が示された。従って、嗅球上では「匂いの質」が空間的に表現されている可能性が示された。
5. 嗅覚は様々な動物行動において重要な役割を果たす感覚系である事から、腐敗した食物から発せられる異臭の主な原因であるアミン類、脂肪酸類やアルデヒド類が、嗅球「匂い地

図」上でどのように表現されるのかについて、光学測定法と細胞外単一細胞記録法を用いて解析し、アミン/脂肪酸/アルデヒドのいずれにも応答する糸球群と嗅球ニューロンである僧帽/房飾細胞が、嗅球背側面の吻内側に集合配置されている事を示した。従って、アミン/脂肪酸/アルデヒド応答糸球群が、「脂臭さ、魚臭さ」という腐敗した食物の匂いの知覚に重要な役割を果たす可能性が示された。

6. 料理では魚や肉の「脂臭さ、魚臭さ」をマスキングする目的で様々なスパイスが用いられる事から、スパイスによるこの「脂臭さ、魚臭さ」のマスキングには嗅球局所回路内での側抑制が重要であるという仮説を立て、光学測定法と細胞外単一細胞記録法による実験的検証を行った。スパイス応答糸球群は、アミン応答糸球 Cluster の外側部に隣接し配置されており、さらにアミン応答糸球 Cluster 内の僧帽細胞の応答が、これらスパイスの匂いにより抑制される事を示した。従って、匂いのマスキングの少なくとも一部が、嗅球内での側抑制により成される事が示された。

以上、本論文はラットの嗅球における感覚地図である「匂い地図」上では、1000 種類の匂い分子受容体が、活性化する匂い分子の持つ **Characteristic molecular features** に応じて、体系的に空間的に表現されている事を明らかにした。また、これら「匂い地図」の空間的な配置が、我々が日常接する匂い分子の混合の情報処理に重要な役割を果たす事を明らかにした。本研究は、嗅覚情報処理に重要な、嗅球「匂い地図」の構成原理とその機能的重要性の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。