

# 論文審査の結果の要旨

氏名 木本 裕子

本論文は、オスのマウスの涙腺から分泌され、メスの鋤鼻器官（フェロモン感知組織）を刺激する、新規ペプチド因子を同定し構造決定したものである。この性特異的なフェロモン候補ペプチドが、尿ではなく涙腺から分泌され、メスとオスの直接的な接触によって伝搬されていることを初めて示したものであり、今までのフェロモンの概念を一新する画期的な発見である。

本論文は章立てにはなっていないが、最初から最後までひとつのプロジェクトとして完結しているものである。まず、神経活性化の指標として c-Fos を用い、性特異的な鋤鼻神経の応答が思春期以降に起きることを示している。また、系統にかかわらず成熟オスの床敷に含まれる物質が、メスの鋤鼻神経細胞において c-Fos の発現を誘導することを明らかにしている。興味深いことに、その大部分は、眼窩外涙腺から分泌されたものであった。そして、眼窩外涙腺抽出液の分離・精製を行い、1 種類の新規活性ペプチド ESP1 の同定に成功している。オスは眼から ESP1 を分泌し、床敷や身体に付着したものをメスが鋤鼻器官で受容していると推測される。ESP1 遺伝子は思春期以降のオス特異的な発現を示すことから、マウスの性識別に関する性フェロモンである可能性が極めて高い。

本審査における質疑で議論された主要な点は、論文提出者が発見したペプチドが本物のフェロモンであるかということであった。フェロモンは、動物の体外に放出され同種の他個体に受容されると、その個体に対して特異的な行動や内分泌変化を引き起こす物質である。このペプチド ESP1 は、オスの個体から涙を介して体外に放出され、メスの鋤鼻器官において受容されることを示しているため、フェロモンの定義のほとんどをみたしている。しかし、実際にメスにおいてどのような生理的・内分泌的效果や行動を引き起こすかに関しては、まだ不明なので、フェロモンと言い切るには時期尚早である。今後の課題である。

しかし、本研究では、フェロモンは尿に含まれていて揮発性のものであるという今までの定説を、分泌場所的にも物性的にも覆す結果であり、哺乳類の個体間の匂いやフェロモ

ンを介したコミュニケーションに関して、新知見を与えるものである。

そのほか本審査で議論されたこととして、このオス特異的ペプチド ESP1 の発現はテストステロン依存的なのか、系統差や週齢における差についての矛盾点について、c-Fos の発現と応答と脱感作について、ESP1 の実際の役割について、などがあげられる。論文提出者は、現在までに蓄積されている結果をもとに、整合性のある理由をあげ、適切な説明をおこなった。

日本語で書かれている論文のほうは、副査から、わかりやすくかかれているというコメントがあった。また、今回の発見のもととなった c-Fos を用いたアッセイ系の技術が高度であり、c-Fos を用いたアッセイは時間と労力ともにたくさんかかるものであり、副査から、仕事量と質ともに素晴らしいものであるとの評価をうけた。

以上の結果、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。