

論文審査の結果の要旨

氏名 福田七穂

本論文は、精巣に発現している嗅覚受容体の解析を行ったものであり、マウスの精子がある特定の匂い物質にむかって泳遊していくことを初めて示したものである。匂いを感じ取る嗅覚受容体が鼻以外の組織でも機能していることがわかり、今後、内在性のリガンド物質を見つけることができれば、生命の誕生に必要な受精のメカニズムの理解と医学面への応用が期待できる。本論文は二章からなり、第一章は精巣における嗅覚受容体遺伝子の発現解析、第二章は精巣における嗅覚受容体の機能解析について述べられている。

第一章では、精巣における嗅覚受容体遺伝子の発現分布を詳細に解析し、精巣嗅覚受容体遺伝子が精子形成段階においてステージ特異的に発現していて、その発現ステージは受容体によって異なることを明らかにしている。また、1つの細胞に2種類の嗅覚受容体 mRNA のシグナルを有する精細胞が観察されたことから、嗅神経細胞で見られる「1細胞-1受容体」発現様式は精細胞ではおきていないことを示している。精巣と嗅上皮とでは、嗅覚受容体遺伝子の転写開始部位が異なることから、5' 非コード領域が「1細胞-1受容体」発現制御において重要である可能性が考えられる。

第二章では、嗅覚受容体のひとつ MOR23 の匂いリガンド lyral を用いた機能解析の結果を示している。機能解析の結果、嗅覚受容体 MOR23 は精巣および精子において機能的に発現しており、リガンドを受容することによって細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇を引き起こすことが明らかになった。また、嗅覚受容体を介した細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇は、精子鞭毛運動の変化を引き起こし、精子の走化性に関与している可能性が示されている。

本研究の課題として、精巣嗅覚受容体の *in vivo* での機能を明確にするためには、内在性リガンドの同定が必要であると考えられる。本研究で確立した Tg マウスラインおよび Ca^{2+} イメージングや鞭毛屈曲などのアッセイ系は、生体内リガンドのスクリーニングにおいて有効であると思われる。今後、精巣に発現する嗅覚受容体がどのような因子を受容し、その因子がどの組織から分泌されているのかを明らかにすることで、哺乳動物の受

精メカニズムの解明に重要な知見が得られると期待されるので、本論文の成果は大変意義のあるものと考えられる。

本審査における、論文提出者の口頭発表は、非常にわかりやすく、明快に研究成果が説明された。また、英語で書かれた博士論文は、審査員全員の共通コメントとして、大変わかりやすく、理路整然と説得力ある形で書かれているという評価があった。

本審査において、副査より以下の点についての質疑があった。精子の鞭毛の屈曲の解析をおこなっているが、アッセイにおいて曲がり方の定量性がないという点、また、カルシウムアッセイで応答がきたという判断基準が明確でないという点、トランスジェニックマウスで応答が 100%にならない理由、生体内で実際に機能している内在性リガンドが Lyr1 と構造が似ているとしたらどのような生合成経路によって作られるものが考えられるかという点。以上の試問に対して、論文提出者は、今までの結果や知見をもとに、整合性のある論議を展開し、的確に説明をおこなった。

なお、本論文第二章は、阪大の蓬田健太郎、岡部勝両博士との共同研究であるが、トランスジェニックマウスの作製にあたって、卵への DNA インジェクションおよび F0 マウスの確保を阪大で行ったほかは、論文提出者が全て実験をおこなったものであるので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

以上の結果より、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。