

論文審査結果の要旨

氏名 宮道和成

学位申請者宮道和成は、マウス嗅覚神経系における嗅細胞の軸索投射について研究した。学位論文は3章からなる。第1章は、イントロダクションであり、マウスの嗅覚系の概要と、嗅細胞の軸索投射における重要な課題について議論されている。個々の嗅細胞では、1000種類以上にも及ぶ嗅覚受容体 (odorant receptor: OR) 遺伝子の中から一種類のみが相互排他的かつ mono-allelic に発現される。大脳前部に位置する嗅球上には、OR分子の種類に対応した約1000対の糸球体と呼ばれる構造体が分布し、嗅細胞はそのうち特定の一对に対して軸索を投射する。すなわち嗅細胞は発現されるORの種類に応じて neuronal identity を獲得し、それが軸索投射先の混合/分離という形で明瞭に観察できるという点で、マウスの嗅覚系は特異的な神経回路の構築原理を研究する優れたモデル系といえる。学位論文では、嗅細胞の軸索投射において、嗅球上の投射位置を大まかに定める仕組みと、ORによって規定される嗅細胞の identity がどのようにして嗅細胞の軸索投射に反映されるのかという二つの問題を提起し、それぞれについて実験結果に基づき考察を展開している。

第2章は、嗅上皮の位置情報が嗅球での軸索投射位置の規定に果たす役割を検討している。従来、OR遺伝子の発現領域に基づいて嗅上皮を4つの異なる zone に分ける考え方が受け入れられていたが、申請者は、80種類のOR遺伝子の発現領域を体系的に比較する過程で、各OR遺伝子の発現領域は必ずしも古典的な4 zone に当てはまらず、むしろ各OR遺伝子に特異的で、重なり合いながら連続的に配置されることを明らかにした。更に、DiIの逆行輸送実験とトランスジェニックマウスにおけるOR遺伝子の発現系を用いた実験によって、嗅球における背腹軸上の軸索投射位置は、嗅上皮における背内側-腹外側軸に沿った個々のOR遺伝子に固有な発現領域と強く相関することが明らかにされた。これは糸球地図の背腹軸が、嗅上皮の位置情報によって規定されることを示唆する重要な知見である。

第3章は、同じ種類のORを発現する嗅細胞軸索の収斂に関して、ORの種類に

相関して発現制御される細胞接着分子について記述している。従来、嗅細胞の培養細胞株が樹立できないことから、このような分子を研究することは困難だった。申請者は、殆どの嗅細胞が特定の OR 遺伝子を発現するようなトランスジェニックマウスを作成することで、OR の種類に依存して発現制御を受ける細胞接着分子の探索を可能にした。Serial Analysis of Gene Expression (SAGE) 法と *in situ* hybridization (ISH) 法で探索した結果、ephrin-A, Eph-A, Kirrel-2 を含む複数の細胞接着分子の転写レベルでの発現量が、個々の嗅細胞で発現される OR の種類とユニークに相関していることが明らかにされた。OR 遺伝子のコーディング領域を入れ換える swap 実験の結果から、OR 遺伝子座の選択よりも発現される OR 遺伝子の種類の方が、細胞接着分子の転写制御に重要な役割を果たすことが示唆された。また申請者は、OR 分子の種類が細胞接着分子の発現量へと変換される機構を探る目的で、神経活動の発生在抑制された変異体マウスの解析を行った。匂いシグナル伝達に関わる cyclic nucleotide gated channel 遺伝子の knock-out マウスの解析と鼻孔閉塞実験の結果、OR 分子を介する神経活動が、細胞接着分子の転写制御に関与することが示された。これらの結果は、発現される OR の種類によって規定される neuronal identity が、細胞接着分子の発現量という形で軸索末端に表現されることを示唆し、OR に依存する嗅細胞軸索の収斂に関する新しいモデルを提起するという点で、興味深い知見である。今後、同定された細胞接着分子の機能解析が進むことによって、OR に依存する嗅細胞の軸索収斂の機構が明らかにされるのみならず、神経活動による細胞接着分子の制御を介した回路構築という神経発生学における新しい研究領域の開拓へと繋がる重要な成果となるだろう。

本研究の成果は、マウスの神経科学、特に特異的な神経接続機構の理解に対する重要な寄与であり、学位申請者の業績は博士（理学）の称号を受けるにふさわしいと審査員全員が判断した。なお、本論文は芹沢尚氏、木村紘子氏、坂野仁氏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

従って、宮道和成に博士（理学）の学位を授与できると認める。