

# 論文審査の結果の要旨

氏名 堅田 明子

生物にとって嗅覚は、エサとなる物質の探索や識別、親や天敵といった他個体とのコミュニケーションを行う上で重要な感覚である。我々の周りには、数十万種類にもおよぶ匂い物質が存在するが、それら莫大な数の匂い物質は、Gタンパク質共役型受容体(GPCR)に分類される嗅覚受容体によって認識される。ゲノム解析の結果、嗅覚受容体遺伝子はマウスで約1000種類(ヒトで約350種類)存在し、ゲノム上、最大の多重遺伝子群を形成することが明らかとなった。しかし、未だに生物がどのようにして限られた数の嗅覚受容体で無数に存在する匂い物質を認識・識別しているのか、また末梢の嗅覚受容体で認識された匂い情報がどのように高次中枢の脳へと伝達され、処理されるのか、といった匂い認識の分子基盤は未だ不明な点が多い。

本論文は、クローブ様の香りを呈する匂い物質；オイゲノール(EG)を認識するマウス嗅覚受容体(mOR-EG)を培養細胞で機能的に発現させ、匂い応答を評価するアッセイ系の確立し、リガンド認識機構を分子レベルで解析することに成功したものである。また、機能解析が進んだmOR-EGを発現する嗅神経細胞を選択的に標識した遺伝子改変マウスを作製することで、マウス個体レベルで匂いの認識機構を解明することを目指した斬新な研究である。

論文は4つの章からなる。第一章では、嗅覚受容体を発現させた培養細胞における匂い応答評価系の確立について記述している。現在のところ、もっとも効率が良く成功率が高い嗅覚受容体の機能アッセイ系である。第二章では、プロトタイプとして選択したmOR-EG受容体のリガンド構造活性相関および結合部位の同定について記述している。今まで長いこと議論されてきた匂いの認識メカニズムに決着を付けたものである。第三章は、嗅覚受容体の下流のシグナル伝達に関わる領域の同定について記述している。嗅覚受容体がどの領域でGタンパク質と相互作用を持つかについて新知見を与えている。第四章は、mOR-EG受容体を発現する嗅神経をGFPで蛍光可視化したマウス、LacZを発現させて青染色できるようにしたマウスの作製について記述している。両マウスとも作製および匂い応答解析に成功しており、さらに、WGA発現マウスを作製すること

によって、高次脳神経回路の解析にまで着手している。

審査会においては、論文提出者から論文の章立てに沿って成果の概説があり、その後、各審査員から内容に関する質疑があったが、論文提出者は概ね適切な回答をした。また、実験量の豊富さは評価に値するというコメントもあり、成果発表および質疑応答については、全審査委員から合格の評価をうけた。

なお、本論文の第二章のコンピュータシミュレーションは、産総研の広川貴次博士と諏訪牧子博士との共同研究であるが、指導のもとにすべて論文提出者が解析を行った。第四章のマウスの作製は、理研吉原良浩博士との共同研究であるが、卵への DNA インジェクション以外は、論文提出者が全て実験をおこなったものである。以上、全体を通して、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

総括すると、本論文は嗅覚受容体の匂い結合部位を分子レベルで明らかにした初めての仕事である。分子細胞生物学的手法を用いて、ある特定の嗅覚受容体を発現する嗅神経を可視化し、その投射先への匂い信号の情報伝達メカニズムを明らかにした。我々がどのようにして香りを知覚して快・不快を感じたり、連携した記憶や学習ができあがるのか、高次脳レベルでの嗅覚感覚の解明のために新たな方向性を与える成果である。

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。