

論文審査の結果の要旨

氏名 今 井 猛

本論文は 5 章からなる。第 1 章はイントロダクションであり、マウス嗅覚系における軸索投射の研究について、これまでに報告されている成果と残されていた問題点について適切にまとめられている。マウス嗅覚系では、非常に特異な軸索投射様式が知られている。この軸索投射のプロセスには嗅覚受容体 (OR) が関与していることが知られていたが、OR が匂い分子を検出する際に必要なシグナル分子は軸索投射には関与しないことが報告されており、OR に依存した軸索投射の分子機構は不明であった。ここでは、OR とシグナル伝達に関する問題点を指摘し、シグナル伝達を研究することの重要性について述べられている。

第 2 章では本研究の実験結果について述べられている。そのうち、第 1 節では G タンパク質と共役できない変異型 OR を発現するトランスジェニックマウスの作製・解析を行った。その結果、変異型 OR を発現する嗅神経細胞においては、OR 遺伝子の単一発現は守られているにも拘らず、軸索が正常に投射できず、2 次神経細胞とのシナプス形成が見られないことが判明した。第 2 節では、軸索投射に関与し得る G タンパク質の同定を試み、Gs がその候補として同定された。そこで、変異型 OR 遺伝子とともに恒常活性化型 Gs を共発現させると、軸索の収斂およびシナプス形成が回復することを見出した。さらに、野生型 OR を発現する嗅神経細胞において恒常活性化型 Gs を共発現させると軸索投射位置が後方にシフトすることから、Gs は軸索投射に必要であるのみならず、軸索投射位置の決定においても重要な役割を果たしていることを見出している。第 3 節では更に、PKA、CREB といった下流のシグナル分子の役割について検討している。PKA のドミナントネガティブ変異体を発現させると投射位置は前方化すること、CREB のドミナントネガティブ型変異体を発現させると軸索投射が損なわれることを示している。第 3 章の考察では、OR から入力される cAMP シグナルの強弱に応じて前後軸方向の軸索投射位置が決まっているというモデルを提唱している。第 4 章は実験方法、第 5 章は引用文献となっている。

これまで OR の違いがどのようにして投射位置の違いに反映されているのかについては全く未解明であったが、本研究の結果は、OR から入力される cAMP

シグナルの強さが軸索投射位置を規定する重要なパラメーターであることを示唆している。嗅覚系の軸索投射において特徴的なのは、軸索投射に際して位置情報の再編成が起こるという点である。このような回路の再編成は、中枢神経系における高度な演算能力を保証する上で重要なものであると考えられる。従って、本研究の成果は、中枢神経系の回路形成メカニズムを理解する上で大変意義深いと考えられる。

なお、本論文第 2 章は、坂野仁・鈴木操との共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験の計画、遂行、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。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。