

論文審査の結果の要旨

氏名 岡 勇輝

現在までの嗅覚研究においては、培養細胞や単離神経細胞を用いた *in vitro* 系における嗅覚受容体の薬理的解析、また嗅球や高次脳などの *in vivo* での神経活動パターンの解析が精力的に行われてきた。しかし、嗅覚受容体と匂いリガンドとの *in vitro* での相互作用が明らかになる一方で、適切な解析方法がなかったため生理的条件下での嗅覚受容体の活性化を詳細に解析した例は皆無である。実際の生体内においては、大気中から鼻腔内へ取り込まれた匂い分子は、嗅粘液への溶解込み、匂い結合タンパク質等との相互作用など複雑な過程を経て嗅覚受容体を活性化する。そのため、生物の匂い認識機構を理解するためには、*in vivo* において受容体レベルでの匂い応答解析を行うことが必要不可欠である。

本論文では、まずリガンドの同定されている嗅覚受容体 (mOR-EG) に着目して、培養細胞、単離嗅神経細胞、および嗅球での詳細な匂い応答測定を行った。さらに単一受容体にとどまらず、嗅球での糸球体応答を指標とした嗅覚受容体の新規機能的同定法を確立することで、生理的条件下での嗅球における匂い応答の全体像を受容体レベルで解析することを目指した。具体的には、嗅球における匂い応答測定法を確立し、さらに糸球体の活性化を指標とした新規嗅覚受容体同定法を用いて、嗅球全体の匂い応答を受容体レベルで解析することを可能とした。本手法により *in vivo*、および *in vitro* における嗅覚受容体の匂い応答を比較解析した結果、糸球体での匂い応答感度および特異性は、受容体の薬理的性質と比較してはるかに高いことを見出し、さらにその原因のひとつに嗅粘液が関与していることを明らかにした。これらの結果は、嗅覚システムが極めて高い感度と特異性を持つ機構の一端を解明すると同時に、生理的条件下での生物の匂いの認識機構を理解するためには、単に受容体とリガンドの相互作用を探索するだけではなく、生体内での匂い応答を指標とした受容体レベルでのアプローチが必要であることを強く示唆するものである。

本論文は六章からなり、第一章は *in vitro* における mOR-EG 嗅覚受容体の薬理的解析、第二章はトランスジェニックマウスを用いた mOR-EG 糸球体での匂い応答解析、第三章は *in vivo* での糸球体における匂い応答を指標とした嗅覚受容体機能的同定法の確立、第四章は受容体を同定した糸球体における匂い応答解析、第五章は嗅球における嗅覚受容体地図、第六章は生理的条件下での匂い応答感度および特異性を生み出す機構の解明。精巢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。

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。副査の試問が集中した点は、鼻腔内での匂いの流速と感度との関係である。それに対して、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、本論文第二章において使用されているトランスジェニックマウスは、先端生命科学専攻分子認識化学分野の堅田明子博士によって作製されたものである。その他の実験は、全て論文提出者がおこなったものであるため、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。