

# 論文審査の結果の要旨

氏名 竹内 春樹

我々の脳は、視覚、嗅覚、聴覚、味覚、体性感覚といった様々な感覚器官から入力される情報を、神経地図として脳内における二次元上の位置情報へと変換する。この神経地図形成のために、個々の神経細胞は発生の過程で自らのアイデンティティを獲得し、決められた投射先へと軸索を伸長させる。マウスの嗅覚系では、匂い分子を検知するための嗅覚受容体遺伝子(odorant receptor: OR)は約 1000 種類存在し、個々の嗅神経細胞は、多数ある OR 遺伝子の中からたった一種類のみをランダムに選択し、相互排他的かつ mono-allelic に発現する。また同一の OR を発現している嗅神経細胞の細胞体は、鼻腔の奥に存在する嗅上皮上においてモザイク状に分布しているものの、その軸索は大脳前部に位置する嗅球に存在する特定の箇所糸球構造を形成して投射する。従って、嗅球上に OR の数に相当する 1000 個の素子からなる神経地図が形成され、匂い分子が嗅覚受容体と結合することによって得られる匂い情報は、糸球の発火パターンとして脳内において二次元展開される。学位申請者の竹内春樹は、この匂い認識を支える神経地図形成を保障する分子機構に関する研究を行った。本論文は、大きく分けて 4 章からなる。第 1 章で、イントロダクションとしてマウス嗅覚系の概要と嗅神経細胞の軸索投射における課題について議論されている。「結果と考察」に当たる第 2 章と第 3 章においては主に嗅神経細胞の背腹軸方向にする分子機構に関する研究成果が述べられ、最後の第 4 章に結論が付されている。

マウス嗅覚系の神経地図は、発現する OR に依存的な軸索投射と非依存的な軸索投射の二つのメカニズムによって形成され、主に嗅球の前後軸方向の軸索投射及び軸索の収斂に関しては、発現する OR が神経細胞のアイデンティティを担い軸索投射を制御することが明らかとなっている。一方、背腹軸方向の投射に関しては、嗅上皮と投射先である嗅球との間に空間的な対応関係が存在し、嗅神経細胞の嗅上皮における細胞体の位置が重要なパラメーターになっている。申請者はこの空間的な対応関係を保障する分子機構を明らかにするために、Neuropilin-2 (Nrp2) という軸索ガイダンス分子に着目して解析を行った。Nrp2 は嗅上皮上において腹外側に位置する嗅神経細胞において強く、背内側に向かうにつれて弱くなるという位置特異的な発現パターンを示す。遺伝学的手法を用いて一部の嗅神経細胞において Nrp2 の発現量を変化させる実験を行い、Nrp2

の発現量が背腹軸方向における糸球の位置を規定するということが明らかになった。続いて、*Nrp2* の分泌型のリガンドである *Sema3F* の発現解析を行い、*Sema3F* はターゲットである嗅球の細胞での発現は検出されず、嗅上皮上に存在する嗅神経細胞において発現し、その発現パターンは、*Nrp2* とは概ね相補的であることを明らかとした。さらに分泌型タンパク質である *Sema3F* の局在を明らかにするために、テトラサイクリンシステムを用いて *Sema3F* の発現量を上昇させた BAC トランスジェニックマウスを作製して、嗅上皮に存在する嗅神経細胞由来の *Sema3F* タンパク質がターゲットである嗅球の背側領域に沈着するということが明らかとした。また、発生段階を追って嗅上皮から嗅球への軸索伸長の様子を観察したところ、発生段階初期においては背側方向に投射する軸索のみが嗅球に到達しており、嗅球の腹側方向に投射する軸索はそれよりも遅れて嗅球に到達するということが判明した。このような嗅神経細胞間に存在する時間的な成熟の違いが、*Sema3F* と *Nrp2* の作用機序において、背腹軸に沿った神経地図を作るのに重要であると考えられる。以上の結果を踏まえ、発生段階初期に先に背側領域に到達した軸索が、*Sema3F* をターゲット領域に分泌し後から到達する *Nrp2* を発現する軸索を腹側方向へと押しやることで、*Nrp2* の発現量に従ったトポグラフィックなオーダーを作り出すというモデルが提唱された。

これまで神経地図の形成メカニズムに関しては、視覚系においてさかんに研究が行われ、投射する軸索とターゲットに存在する細胞との相互作用が重要な役割を果たすことが明らかとなっている。本研究の成果は、これまで考えられていた神経地図形成のモデルとは異なり、軸索間の相互作用を介して神経細胞が自立的に神経地図を形成するという新しい概念を提唱するものであり、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、本論文第2章は、井ノ口霞氏、青木真理氏、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なったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

従って、博士（理学）の学位を授与できると認める。