

論文審査の結果の要旨

氏名 阿部 峻之

生物が環境へ適応して生きて子孫を残すためには、外界からの情報を正確に受け取る必要がある。自然界から発せられる多くの重要な情報は、嗅覚器で受容されている。マウスにおける嗅覚器は、匂いなど揮発性物質を受けとる主嗅覚神経系と、不揮発性の物質を感知する鋤鼻神経系に大別される。鋤鼻神経系の末梢である鋤鼻器官では、同種もしくは他種の個体からのシグナルを認識して、その結果、社会的行動、性行動などが制御される。本研究では、自然界からの情報として、血に着目した。血は傷ついた動物から発せられるので、肉食動物にとっての被捕食者の情報となりうると考えられる。また、被捕食者にとっては危険シグナルとして働くことも、水生動物では示されている。そこで、哺乳類における血のシグナルの意味を紐解くために、マウス鋤鼻器官で受容される血液中の物質を同定し、生理学的、行動学的見地から、マウスにとって血を鼻で感知することの意義を明らかにすることを目的とした。

第一章では、血液中に含まれる鋤鼻活性物質の同定がおこなわれた。まず、血液でマウスを刺激したところ、鋤鼻神経およびその投射先である副嗅球の神経で、初期応答遺伝子である c-Fos や Egr-1 の発現誘導が確認された。活性の閾値は血 0.3 μ l であった。次に、血液中に含まれる鋤鼻活性物質を陰イオン交換カラムクロマトグラフィーで精製したところ、活性画分にヘモグロビンがあることが分かった。さらに逆相カラムを用いたカラムクロマトグラフィーで精製したところ、ヘモグロビンを構成する β グロビンに活性があることがわかった。組み換え β グロビンを作製したところ、鋤鼻活性を持つことが示された。これらの結果より、血のなかのヘモグロビンがマウスの鋤鼻神経系を活性化する物質であることが明らかになった。

第二章では、同定した鋤鼻活性物質 β グロビンの受容機構についての解析がおこなわれた。様々な生物種のヘモグロビンの活性を調べたところ、マウス、ラット、モルモット、ヒトのヘモグロビンは活性があったのに対して、ウマのヘモグロビンの活性は弱く、またゼブラフィッシュ、アフリカツメガエル（アフリカツメ）のヘモグロビンには活性が無いことが示された。これらの知見をもとに、鋤鼻活性に必要なアミノ酸残基を絞り込んだところ、 β グロビンの Gly17 が活性に重要であることがわかった。Gly17 は β グロビンの第一 α ヘリックスの終端に位置し、ヘモグロビンの立体構造の中で表面に位置していることから、この周辺が受容体と相互作用していることが示唆された。

第三章では、ヘモグロビンが鋤鼻神経系を介して引き起こす行動と生理作用についての解析がなされた。血が出る状態として、自己や他己あるいは他の生物種の負傷の場合が考えられる。それに対する応答として、雑食であるマウスが負傷した獲物を食べる行動、仲間に対する社会行動、また危険のシグナルとしてストレス反応が考えられるので、これらの可能性を検証した。ヘモグロビン刺激を受けたマウスにおいて、摂食行動、社会行動には変化は見られなかった。オープンフィールドテスト、ビー玉埋めテスト、十字式高架迷路テストを行ったが、顕著な不安様行動は見られなかった。一方、ヘモグロビン刺激後、オープンフィールドテストで移動距離が有意に減少し、壁際での立ち上がり行動の時間が上昇することが分かった。高架式十字迷路試験でも立ち上がり行動の時間が上昇した。また、2週間にわたり継続的にヘモグロビン刺激をしたところ、ヘモグロビン投与群で副腎の重量が有意に増えていることが分かった。現在のところ、これらの結果の意味づけは難しいが、ヘモグロビン刺激をうけると、マウスは多少パニックに陥り、何が起きているかを見極めようとする行動をとると考えられる。また、これは副腎肥大につながる弱いストレスになっていると思われる。今後、脳におけるヘモグロビン刺激による活性様式などから多角的に評価することによって、マウスにとっての鋤鼻神経系を介した血のシグナルの意味が明らかになるとと思われる。

総括すると、本研究は、マウスにおいて、社会行動や性行動を制御する鋤鼻神経系の新たなリガンドを血のなかから見出し、さらに、その受容機構と生理機構の一端を明らかにしたもので、学術的に意義深い。以上の結果、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。

以上 1794 字