

審査の結果の要旨

オクトウラ ジョシ エライシャ ロケ
氏 名 Octura Josh Elisha Roque

多くの哺乳類は、解剖生理学的に主嗅覚系と鋤鼻嗅覚系という 2 つの嗅覚系を有している。齧歯類において、主嗅覚系の嗅上皮には嗅覚受容体が存在し、環境中における匂いを受容し、嗅球へと情報を送っている。鼻腔部は複雑な構造を有し、嗅上皮は組織学的に大きく 4 ゾーンに分類されている。嗅上皮と異なり鋤鼻上皮では、フェロモンを受容する鋤鼻受容体が発現し、その情報を副嗅球へと伝達している。

ヤギやヒツジといった季節繁殖動物では、非繁殖期にある雌の群れに雄を導入すると LH (luteinizing hormone) のパルス状分泌が促進し、卵巣活動が再開する「雄効果」という現象が知られている。この効果は雄の被毛のみでも再現されることから、フェロモンの存在が示唆されていた。雄効果フェロモンは、LH や GnRH (Gonadotropin releasing hormone) のみならず、その上位中枢である GnRH パルスジェネレーターの神経活動も促進することが報告されている。

従来、フェロモンは鋤鼻嗅覚系で受容されるものと考えられていたが、現在では哺乳類においては主嗅覚系においてもフェロモンを受容できると報告されるようになってきた。そこで本論文は、雄効果フェロモンの受容に際して主嗅覚系の関与を解明することを目的とした。

本論文は 5 章で構成され、第 1 章において本研究の背景と目的が論じられている。

第 2 章では、ヤギの鼻腔部および嗅上皮について、形態学的な構造とゾーン構成について検討した。ヤギの鼻甲介は複雑であるものの、4 つの明瞭な endoturbinates (I, II, III および IV) が存在することが示されるとともに、この構造は霊長類よりも、齧歯類やヒツジと近いことが明らかとなった。嗅上皮のゾーン構成を調べる目的で、数種の嗅覚受容体と *NQO1* (NADPH quinone oxidoreductase-1) および *OCAM* (olfactory cell adhesion molecule) の *in situ*

hybridization (ISH) を実施した。その結果、シバヤギの嗅上皮は明瞭な 4 ゾーンで構成され、ゾーン 1 には *NQO1* が、ゾーン 2-4 に *OCAM* がそれぞれ重ならないように発現し、嗅覚受容体はいずれのゾーンにも特異的に発現することが示された。以上の結果より、ヤギの嗅上皮はゾーン構成においても齧歯類と類似しており、哺乳類で広く保存されていると考察している。

第 3 章では、1 型鋤鼻受容体 (vomeronasal type-1 receptors : V1R) が嗅覚上皮に発現しているかどうかについて検討した。通常、鋤鼻上皮の微絨毛上に存在する *Gαi2* (V1R-associated G protein) 蛋白について、免疫染色を行ったところ、嗅上皮表面のみが染色され、嗅上皮線毛上に *Gαi2* 蛋白が存在することが示唆された。同時に *Gαi2* の ISH も行ったところ、蛋白も mRNA も腹外側鼻腔部に比較的多く存在することが明らかとなった。さらに、数種の鋤鼻受容体と *Gαi2* の二重 ISH を行ったところ、ヤギの腹外側鼻腔部に V1R と共役する *Gαi2* が存在することが示唆された。続いて、嗅球における *Gαi2* 免疫染色を行ったところ、頭側、中側、尾側の 3 ヶ所に陽性軸索末端が観察された。以上の結果より、ヤギにおいてはフェロモンを受容する機構が主嗅覚系にも存在すると考察している。

第 4 章では、雄効果フェロモンの受容における主嗅覚系の関与について組織学的および電気生理学的に検討した。まず鋤鼻器への情報入路を遮断するために雌ヤギの片側の切歯管をスタイレットで塞ぎ、雄被毛を嗅がせた後、副嗅球において神経活動の指標として *FOS* 蛋白を免疫染色により観察したところ、スタイレット閉塞側の *FOS* 蛋白陽性細胞数は、非閉塞側よりも有意に少ないことが明らかとなった。続いて、GnRH パルスジェネレーターに電極を留置した雌ヤギについて、両側の切歯管をスタイレットで閉塞し、雄ヤギ被毛を呈示したところ、閉塞しない状況と比較すると有意な遅延は認められるものの、早期に神経活動が上昇しフェロモン効果が確認された。以上の結果より、雌ヤギでは主嗅覚系においても雄効果フェロモンを受容できる可能性が高いと考察している。

第 5 章では総合考察が展開されている。本研究では、ヤギが齧歯類と同様に複雑で発達した鼻腔構造を有すること、嗅上皮にも V1R が存在し、そのシグナル伝達系は鋤鼻上皮における V1R と同じであること、嗅上皮に存在する V1R が雄効果フェロモンを受容できる可能性が高いことが示された。

これらの研究成果は、学術上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士 (農学) の学位論文として価値あるものと認めた。