

論文審査の結果の要旨

氏名 青木 真理

マウスにおいて、匂い分子は嗅覚受容体で受容される。鼻腔奥に存在する嗅上皮において、約 1,000 万個存在する嗅神経細胞（嗅細胞）は、約 1,000 種類ある嗅覚受容体遺伝子のうち、それぞれ 1 種類のみを相互排他的かつ **mono-allelic** に発現する。また、同種の **OR** 分子を発現する **OSN** の軸索は脳前方にある嗅球に投射し、特定の糸球体へと収斂する。従って、投射先の嗅球において、嗅覚受容体分子の種類に依存した数の糸球体が形成される。匂い分子は、嗅上皮において複数種類の嗅覚受容体分子と様々な強度で結合し、嗅球においてそれに対応した糸球体をそれぞれの強度で発火させる。従って嗅球表面では、約 1,000 個の糸球体を素子とする電光掲示板のように、匂い分子に固有の発火パターンが形成され、匂い情報が 2 次元の神経マップに変換される。この糸球体を基盤とした神経マップ形成における嗅細胞の背腹軸に沿った軸索投射に関しては、嗅上皮における嗅細胞の位置と嗅球における投射先との間に、空間的な対応関係が存在する。マウス胎児期 11 日目以降、嗅細胞は背側から腹側へと時間を追って成熟し、成熟の順に嗅球へと軸索を伸長する。これに伴い、嗅細胞で軸索ガイダンス分子とその受容体が背腹軸に沿って相補的かつ濃度勾配を持って発現することで、嗅上皮と嗅球との間のトポグラフィーが維持されることが明らかになっている。しかしながら、最初に軸索を伸長する背側嗅細胞がどのように投射経路を見出し、背腹軸投射の基点となる嗅球上の位置を定めるのか、という問題は未解決のままであった。論文提出者は、嗅細胞の軸索の初期投射に関与することが示唆されていた軸索ガイダンス受容体 **Robo1** が、嗅細胞の軸索投射においてどのように機能するのかを解明した。

本論文は、大きく分けて序論、結果、考察、材料と方法、図の 5 章から構成される。序論では研究背景としてマウス嗅覚系の概要、嗅覚系の 1 次神経回路形成機構、マウス胎生期における嗅覚組織の発生、グリア細胞 **olfactory ensheathing cell** と嗅細胞の軸索との相互作用、背側嗅細胞の軸索投射を制御する候補分子である軸索誘導受容体 **Robo** について、および本研究の目的が述べられている。結果の章では、**Robo1** の機能および発現を解析した以下の結果について述べられている。まず、**Robo1** 欠損マウスを解析したところ、本来嗅球背側に投射するべき背側嗅細胞の軸索が嗅球腹側にも誤って投射すること、またその

結果異所的な糸球体が形成されることが判明した。次に、Robo1 がどこで発現しどのように機能するのかを解明した。当初 Robo1 は軸索伸長時期に背側嗅細胞において発現すると想定されたが、予想に反し、Robo1 の発現は、嗅細胞ではなく、*olfactory ensheathing cell* と呼ばれるグリア細胞で観察された。更に Robo1 陽性グリア細胞は、嗅上皮から嗅球に向かって伸長する嗅細胞の軸索に付随して、嗅上皮から嗅球へ運ばれることが判明した。更に、Robo1 の反発性リガンドとして知られる Slit 分子の発現を解析した結果、嗅細胞の軸索投射経路の外側領域で発現することが観察された。考察の章では、これらの研究結果から、Robo1 産生グリア細胞が背側嗅細胞の軸索に付随して、Robo1/Slit の反発性相互作用により、軸索を嗅球背側へ誘導することで、嗅細胞の背腹軸に沿った軸索投射の起点が決定される可能性が述べられている。材料と方法の章では、本研究で使用した遺伝子改変マウスの作製法、脳組織の摘出法、*in situ* hybridization 法、免疫組織染色法などの説明がされている。

これまでに知られていた神経軸索の誘導機構としては、神経細胞の軸索またはその投射先で発現する軸索ガイダンス分子による、軸索-投射先の相互作用および軸索-軸索の相互作用が主であった。しかしながら本研究で提唱された、嗅細胞の軸索に付随するグリア細胞が投射誘導を行うという機構は、これまでに知られていない新しい神経投射メカニズムとして極めて重要であり、博士の学位に相応しいと審査委員全員が判断した。なお、本論文の結果は、竹内春樹、中嶋藍、西住裕文、坂野仁との共同研究によるが、論文提出者が主体となって実験および解析を行ったもので、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。