

論文審査の結果の要旨

氏名 中嶋 藍

高等動物の脳は、多数の神経細胞からなる複雑かつ精巧に組織された神経回路によって入力する感覚情報の価値付けを行い、適切な出力行動の判断を行う。この情報判断の根幹をなす神経回路がどのように形成されるのかという問題は、神経科学における最も重要な課題の一つである。マウス嗅覚系における神経回路形成の分子メカニズムに関しては、嗅覚受容体(olfactory receptor : OR)遺伝子の単離以降、分子生物学的な手法が導入され、精力的に研究が進められている。匂い受容を担う OR 遺伝子はマウスゲノム中においては約 1000 種類存在し、個々の嗅細胞は多数存在する OR 遺伝子の中からたった一種類のみを選択して発現する。また同一の OR を発現した嗅細胞の軸索は、発生過程で互いに収斂し嗅球の特定の糸球へと投射する。従って、嗅球上においては OR の数に相当する糸球からなる二次元上の糸球マップが形成される。この構造上の特性に加えて、嗅覚系においては特定の OR プロモーター制御下で OR 遺伝子と蛍光タンパク質を *bicistronic* に発現させるという遺伝子改変技術が導入され、特定の OR 遺伝子を発現する嗅細胞の軸索投射の特異性が糸球体という明瞭な構造体として観察する手法が確立されている。これらの特性から、嗅覚系は単なる一感覚神経の領域を超えて神経回路形成の分子機構を研究する上で他に類を見ない優れたモデルシステムとして考えられている。学位申請者の中嶋藍は、この嗅覚系において、匂い認識を支える神経地図形成を保証するシグナル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回路形成における課題について議論されている。「結果」に相当する第 2 章と第 3 章では、主に嗅神経細胞の嗅球前後軸に沿った軸索投射機構に関する研究成果が述べられ、最後の第 4 章に結論と考察が付されている。

この糸球マップの形成機構は、嗅球の前後軸、背腹軸へ軸索投射というおおまかな位置決め過程と最終的に同種の OR を発現する軸索を束ねるという軸索収斂の過程に分けて考えることができる。マウス嗅覚系において一次嗅覚系における神経細胞の個性は発現する OR の種類により決定され、一群の軸索誘導分子の発現量として軸索末端に提示される。これら OR に由来するシグナル依存的に転写制御される分子群は、嗅細胞の嗅球前後軸に沿った軸索投射位置を規定し、嗅球における糸球地図形成に重要な役割を果たすことが知られている。申請者はこの軸索投射位置決定に関わる OR シグナルの実体を解明することを試みた。糸球地図形成に関して、胎生期に規定される大まかな軸索投射位置は外界要因に左右されず個体間でよく保存されているという知見から、申請者は匂いリガンドに依存しない OR の自立的活性に着目し、G 蛋白質共役型受容体(GPCR)

が有する基礎活性が嗅球における神経地図形成に関与する可能性を検討した。 $\beta 2$ -アドレナリン受容体が OR と同様に嗅細胞の軸索投射を制御するという知見を利用して、基礎活性に影響を与える一連の変異が投射に及ぼす影響について解析した。その結果、前後軸に沿った嗅細胞の軸索投射位置及び軸索ガイダンス分子の発現量が、GPCR の基礎活性によって決定されていることが明らかとなった。加えて、各々の OR 分子は多様かつ固有な基礎活性を有することを見出した。これら一連の結果から、OR に固有なレベルの基礎活性が cAMP を介して軸索ガイダンス分子の転写量へと変換されることで嗅細胞の投射位置を規定するというモデルが提唱された。

G タンパク質共役型受容体はヒトでは約800種類存在し、匂い、味、光といった外界の刺激や、ホルモン、神経伝達物質といった内因性の刺激を受容するセンサーとして細胞内に情報を伝達している。これまで、GPCR はそのセンサーとしての役割から、細胞外の刺激物質による活性化と、それによって引き起こされる生命現象を中心として研究が進められてきた。今回の研究は、GPCR の中でも約半数を占める嗅覚受容体ファミリーに着目し、その糸球地図形成に果たす役割を明らかにすることを試みたものである。GPCR の基礎活性が生理学的機能を持つという本研究の成果は、神経回路構築のメカニズムの一端を明らかにしたというだけでなく、今後 GPCR を標的としたその他の研究分野に応用されることが期待されるものであり、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委員全員が判断した。なお、本論文第3章は、竹内春樹氏、今井猛氏、斎藤治美氏、西住裕文氏、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ったもので、論文提出者の寄与が充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。