

Title	嗅細胞のニオイ応答性と分子機構の研究
Author(s)	佐藤, 孝明
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3097469
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	佐 藤 孝 明
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 4 3 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 6 年 4 月 2 1 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	嗅細胞のニオイ応答性と分子機構の研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 葛 西 道 生 (副査) 教 授 柳 田 敏 雄 教 授 村 上 富 士 夫 教 授 白 藤 純 嗣

論 文 内 容 の 要 旨

5感(視覚, 聴覚, 体性感覚, 嗅覚, 味覚)における受容細胞での刺激種識別のための基本量については, 視覚でのRGB三原色, 聴覚の周波数, 体性感覚の触・圧・温冷, 味覚の甘・酸・塩・苦・旨の5原味と, 4つの感覚ではほぼ確立された概念がある。一方, 嗅覚においては, 本研究を開始した1988年頃においても, 基本量についての確立した概念がなかった。当時, Amooreにより提唱された7原臭はすでに提唱者自身により否定され, 30種以上の原臭の存在の可能性が示唆される一方で, 大多数から支持されていた受容蛋白質説とニオイ物質による膜流動性変化により受容器電位が発生するという仮説とが対峙し, ニオイ受容機構は, まだ混沌とした段階にあった。また, 嗅覚の高感性を説明するため, 受容細胞での信号増幅機構としてcAMPセカンドメッセンジャーが提唱されていたが, まだ完全には確立されておらず, IP_3/Ca^{2+} 系についても興味を持たれていた。本研究は, このような状況を背景に, 通産省工技院電子技術総合研究所大阪ライフエレクトロニクス研究センター生体エレクトロニクス研究室において, 嗅覚のニオイ識別能及び高感性の解明の一環として, 個々の細胞の細胞内 Ca^{2+} 濃度の動態計測によって, 受容器レベルでのニオイ識別能とニオイ受容の細胞内分子機構の解明を目指して行なわれたものである。

その結果, ニオイ受容における Ca^{2+} の複雑な制御機能と嗅細胞の高度なニオイ識別能が示唆された。本論文は, 以下の内容で構成されている。第I~III章で, ニオイ受容機構の概要と細胞内 $[Ca^{2+}]_i$ 濃度の測定方法を紹介する。第IV章では, ニオイ応答時の細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇について述べ, 第V章では, 細胞レベルでのニオイ選択性とcAMP介在応答との類似性について, 第VI章では, ニオイ誘起細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇への電位依存性 Ca^{2+} チャンネルとcAMP-gatedチャンネルからの Ca^{2+} 流入と新たに発見されたニオイ誘起細胞内 Ca^{2+} ストアからの Ca^{2+} 放出の寄与及びその機能について述べる。第VII章では, 個々の嗅細胞の高度なニオイ分子の立体化学的構造に対する識別能とニオイ分子構造識別能で分類した嗅細胞サブタイプの嗅上皮上の空間的分布様式について述べ, 第VIII章に, 結論を個条書きに述べる。

論文審査の結果の要旨

動物におけるいわゆる5感（視覚, 聴覚, 体性感覚, 嗅覚, 味覚）は受容細胞によって刺激が受け取られ電気信号に変換され情報処理される。受容細胞での刺激種の識別のための基本量は、視覚のRGBの3原色, 聴覚の周波数, 体性感覚の触・圧・温冷, 味覚の甘・酸・塩・苦・旨の5原味などのようにほぼ確立し、その刺激受容の機構もほぼ解明されつつある。しかし、嗅覚の基本量については1988年頃までは確立した概念はなかった。本研究はイモリ, カエル, マウスの嗅覚細胞を用いて受容器レベルでのニオイ識別能とニオイ受容の細胞内分子機構の研究をまとめたものである。

本論文は8章から成る。第1章は序章で研究の目的が述べられている。第2章ではニオイ受容機構の概略と嗅覚研究の現況が述べられている。第3章では測定法について述べられている。嗅細胞ではニオイ刺激によって細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇することが分かっているが、これを定量的に計測するための実験系を確立したものである。特に嗅細胞を単離し tissue - printing 法で固定し, Fura - 2 という蛍光色素を用いて細胞内の Ca^{2+} 濃度を測定する方法の改良とその有効性について述べられている。第4章ではニオイ応答時の細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇について述べられ, 電気生理学的な電流記録との対応が示されている。第5章では大半の嗅細胞でニオイ応答と同様な Ca^{2+} 上昇が forskolin 投与によって見られることから cAMP の関与が示されている。第6章では Ca^{2+} 上昇のメカニズム解明の研究について述べられている。第7章では種々の類似構造を持つニオイ分子を用いて刺激し嗅細胞を分類すると、それらが嗅上皮上に構造の類似性に関連して分布していることを tissue - printing 法で示されている。最後の第8章はまとめの章である。

以上のように、本論文は動物における嗅覚受容の分子機構の解明に大きな寄与をしたものであり、学位論文として価値あるものと認める。