



|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 嗅覚情報伝達経路の機能的配置に関する生理学的研究                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Author(s)    | 腰本, 裕之                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Citation     | 大阪大学, 1996, 博士論文                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/39566">https://hdl.handle.net/11094/39566</a>                                                                                                                                                                                                                                                         |
| rights       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">&lt;/a&gt;</a> をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

|               |                                                 |
|---------------|-------------------------------------------------|
| 氏 名           | こし 腰 本 裕 之                                      |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (薬 学)                                       |
| 学 位 記 番 号     | 第 1 2 5 8 6 号                                   |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 8 年 3 月 25 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     | 嗅覚情報伝達経路の機能的配置に関する生理学的研究                        |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 馬 場 明 道                             |
|               | (副査)<br>教 授 真 弓 忠 範    教 授 三 村 務    教 授 岩 田 宙 造 |

### 論 文 内 容 の 要 旨

鼻から吸い込まれた匂い分子は、鼻空背側深部の嗅粘膜 (mucus layer) へ到達し嗅粘膜に溶け込み、嗅神経 (嗅細胞) 上の嗅繊毛にある匂い分子受容体と結合すると考えられている。近年、ラット匂い分子受容体の遺伝子がクローニングされ、数千種類の異なった遺伝子によるマルチジーンファミリーを構成することがわかった。動物は匂い分子受容体の多様性を獲得することによって、無数の匂い物質に対応してきたと考えることができる。匂いの認知、識別は、匂い分子とそれに対応する嗅神経 (嗅細胞) 上の匂い分子受容体との結合に始まるが、それだけ多様な匂い分子受容体が存在するのであれば、匂いを識別する際、脳はいずれの嗅神経が、匂い分子を受容したかを感知することが必要である。このとき、特定の匂いに応答する嗅神経が嗅上皮上で一定のルールにしたがって分布していれば、神経の配線も単純で済み情報の伝達も効率よく行えるはずである。そこで、特定の嗅神経 (嗅細胞) の分布を調べ、このルールについて検討することにした。そのため、特定のサブタイプ匂い分子受容体の嗅上皮での分布を免疫組織化学的方法により検討した。検討に用いたサブタイプ匂い分子受容体抗体は、匂い分子受容体遺伝子のコードする一部アミノ酸配列を抗原とし、ウサギに免疫して作製した。この抗体を用いてラット嗅上皮における特定のサブタイプの匂い分子受容体の発現を検討した結果、嗅細胞 (嗅神経) 上の嗅繊毛に局限していることが明らかになった。したがって、これまで考えられてきたように、嗅繊毛が匂い分子受容体であることが間接的に明らかになった。(第一章)。また、特定サブタイプの匂い分子受容体を発現する嗅細胞 (嗅神経) は特定のゾーンに局限して分布していることが明らかになった。(第二章第一節)。以上の結果から、嗅上皮は機能的にゾーン分割されることが示唆された。また匂い分子受容体は、匂い分子と受容体が接触し嗅覚の伝達が機能する以前の胎生期においてすでに発現しており、特定の匂いを受容するゾーンはすでに胎生期において決定していることが明らかになった。(第二章第二節)。

さて、匂い分子と受容体との結合の後、活動電位は嗅神経の軸索を伝導し、大脳の先端の嗅球に伝わる。一つの嗅神経 (嗅細胞) からの軸索は分岐することなく、嗅球の糸球体において mitral/tufted cell (僧帽/房飾細胞) の樹状突起上に興奮性のシナプスを形成するが、一つの mitral cell には同様に数千から数万にも達する嗅神経からの入力がある。さらに、多数の嗅神経からの入力を受けた mitral cell は興奮性の電位変化はさらに嗅皮質へと送られそこで処理される。個々の mitral cell は多数の嗅細胞 (嗅神経) からの入力を収束し、それを神経の興奮として on-off の一元的な信号に変換 (機能単位化; モジュール化) として、上位の中樞へ送る役目を持つと考えられる。嗅球において、どのような匂いが一つの mitral cell へ収束して一元化されるかは、嗅神経 (嗅細胞) の配線様式と密接

な関係があり、嗅覚の情報処理機構を解き明かす上で重要な意味を持つと考えた。そこで個々の mitral cell に収束される匂いが、どのような性質のものであるかを検討することにした。そのため、単一の mitral cell が応答する匂い分子化合物の化学構造を、芳香族化合物を用いて電気生理学的に検討した。その結果、嗅球腹内側部 (ventro-medial) において、芳香族化合物に応答する細胞の存在する領域 (ゾーン) があり、その領域内において、個々の mitral/tufted cell は、benzene 環に置換する alkyl-基の位置や長さに対して応答特異性 (tuning-specificity) を持つことが明らかになった (第三章第二節)。さらに嗅球腹内側部 (ventro-medial) の個々の mitral/tufted cell における芳香族化合物に対する応答特異性 (tuning-specificity) は、benzene 環と一部類似した化学構造をとる aliphatic compound に対しても認められた。この結果から、個々の mitral/tufted cell は benzene 環と一部類似した化学構造をとりうる匂い分子化合物に対して、応答することが明らかになった (第三章第二節)。そして、個々の mitral/tufted cell において見られた芳香族化合物に対する応答特異性 (tuning-specificity) は、benzene 環に置換する官能基の性質にも影響されることが明らかになった (第三章第三節)。しかし、benzene 環に置換する官能基の性質と細胞の応答特異性 (tuning-specificity) との相関について、検討した結果から規則性を見出すことはできなかった。以上より、嗅球腹内側部の個々の細胞は、類似したブロードな範囲の化学構造を持つ化合物に応答特異性 (tuning-specificity) を持つことが明らかになった。また、一つの mitral/tufted cell へは数千ないし数万もの嗅神経の入力があることが報告されていることから、これらの入力は、互いに類似したブロードな化学構造をもつ匂い分子化合物によるものであると考えられる。したがって、ブロードな構造の類似した匂いを収束することにより、個々の mitral/tufted cell は情報処理のための機能単位 (モジュール) となっていると考える。また、嗅球腹内側部 (ventro-medial) の mitral/tufted cell の中には、化学構造の類似した一連の芳香族化合物群に対して、興奮性の応答の他に抑制性の応答を示す例が見られた。このことは、近傍の mitral/tufted cell より形成される局所神経回路によって間接的に抑制を受けている可能性が考えられる (第三章第四節)。嗅球において mitral/tufted cell が近傍に位置する細胞間で収束する情報を制御し合うことによって、積極的に嗅覚情報処理を行っている可能性が示唆された。

以上の結果は、嗅球腹内側部 (ventro-medial) において、芳香族化合物および benzene 環と一部類似した化学構造をとりうる化合物に対し応答特異性 (tuning-specificity) を持つ mitral/tufted cell が存在していることを示す。一方、特定サブタイプの匂い分子受容体の分布の検討では、嗅上皮は機能的にゾーン分割されることが示唆された。したがって、嗅神経の細胞体の存在する嗅上皮とその投射先である嗅球との間において、ゾーンごとの対応関係があることがあり、嗅覚の情報伝達の機能を助けている可能性が示唆された (総論)。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は嗅覚情報伝達経路の機能的配置を分子生物学的手法と電気生理学的手法により明らかにしたものである。まず、ラットの匂い分子受容体の特異抗体を用いた組織化学的検討から嗅神経の嗅繊毛での限局発現、嗅上皮でのゾーン分布を明らかにし、更に、その特異的分布は発生初期において決定することを見いだした。次に、嗅球腹内側部の mitral cell の電位測定から、benzene 環を持つ多くの化合物についてその興奮応答性を各細胞において検討し、単一の mitral cell には類似した匂い分子受容体の情報が収束することを明らかにした。これらのことは嗅神経から嗅球に至る嗅覚伝達経路が機能的にゾーン対応することを示したもので嗅覚生理の解明に寄与するものとして薬学博士に値するものと判断する。