The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Expression of Major Urinary Protein Genes in the Nasal Glands Associated with General Olfaction
Author(s)	内海, 真木男
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44389
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏　　名　内海　真木男（うつみ　まきお）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　17968　号

学位授与年月日　平成15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　Expression of Major Urinary Protein Genes in the Nasal Glands Associated with General Olfaction
（一般嗅覚に関連した鼻腺におけるMajor Urinary Protein遺伝子の発現）

論文審査委員　（主査）
教　授　遠山　正彌

（副査）
教　授　久保　　武　　教　授　米田　悦啓

論文内容の要旨

［目的］

Major Urinary Protein（MUP）は肝臓や分泌腺で生成され尿中に排泄される蛋白である。この蛋白は、におい分子との結合能を持ち、フェロモン様作用にも関連することから嗅覚系における働きが示唆されているが、嗅覚系における詳細な研究は未だなされていない。そこで本研究ではまず、マウス鼻内におけるMUP mRNAの発現分布を検討した。更に、MUPのにおい認識における役割を解明するため、MUP mRNAの発現分布を、におい分子との結合能を持ち一般嗅覚に関連する主要蛋白であるOdorant-Binding Protein（OBP）の遺伝子発現と比較検討した。

［方法］

麻酔下にICRマウス（生後1、3日、1、2、4、8週）の鼻組織、肝臓、顎下腺、涙腺、嗅球をそれぞれ摘出し、Li-Cl法にてtotal RNAを抽出した。

マウスMUP、ラットOBPそれぞれのサブタイプのcDNAのconsensus regionをもとにそれぞれプライマーを作製し、生後8週のマウス鼻組織から抽出したtotal RNAにてRT-PCRを行った後、pGEM-Tベクターにサブクローニングした。

抽出した鼻組織、肝臓、顎下腺、涙腺、嗅球のtotal RNAを用い、MUP、OBPそれぞれのcDNAプローブにてノーザンブロットを行った。

生後8週マウスを麻酔下に灌流固定し約3週間の脱灰処理後、前額断（20 μm）で鼻組織の連続切片を作製した。MUP、OBPそれぞれのantisenseとsenseのRNAプローブを用い、*in situ* hybridization法を行った。

［成績］

シークエンス解析の結果、確認されたのはマウスMUP4、MUP5、OBP-IIであった。MUP、OBP共、新規遺伝子はみられなかった。

ノーザンブロット解析においてMUP mRNAの発現は鼻組織と肝臓にみられたが、発現量は鼻組織の方が上回っていた。肝臓は思春期とされる生後4週以降にMUP mRNAの増加がみられたのに対し、鼻組織は生後1週以降にその増加がみられた。また、両組織とも発現量に性差（雄＞雌）がみられたが、その差は肝臓の方が上回っていた。顎下腺、涙腺、嗅球ではMUP mRNAの発現はみられなかった。一方、OBP mRNAの発現は鼻組織のみにみられ、性差

はみられなかった。

in situ hybridization 法では MUP mRNA と OBP mRNA は鼻内において非常によく似た発現パターンを示した。両者の発現は鼻中隔内の鼻腺腺房細胞と外側鼻腺腺房細胞（L1 と L3）でほぼ一致してみられたが、鼻中隔内の鋤鼻器付近の腺房細胞では MUP mRNA のみにやや弱い発現がみられた。導管壁、血管、また嗅上皮や鋤鼻器では両 mRNA とも発現はみられなかった。

［総括］

マウス鼻内にみられた遺伝子はマウス MUP4、MUP5、OBP-II であった。これは先の報告と一致するものであった。

今回、MUP、OBP mRNA それぞれの鼻内の発現パターンは非常によく似ていた。これまでに OBP は外側鼻腺から鼻前庭に運ばれ一般嗅覚に関与するといわれている。MUP、OBP とも揮発性分子と結合しうるリポカリンファミリーであり、MUP、OBP はそれぞれ異なる結合スペクトルを持つことから、MUP は OBP と共に一般嗅覚に関与し、OBP とは異なるにおい分子のキャリア蛋白として働くことが推察された。

これまでに MUP4、5 は涙腺、顎下腺等の分泌腺に発現することが知られている。今回の鼻内での MUP4、5 の発現量はこれらの分泌腺に比し明らかに多いものであった。これらの分泌腺に共通した働きとして種内、種間の behavior への関与という点を挙げることができる。これらの器官で MUP の産生量がホルモンによって調節されていることを考慮すると、鼻内 MUP が behavior cue として作用している可能性が推察された。

論文審査の結果の要旨

Major Urinary Protein（MUP）は肝臓や分泌腺で生成され尿中に排出される蛋白である。この蛋白は、におい分子との結合能を持ち、フェロモン様作用にも関連することから嗅覚系における働きが示唆されたが、嗅覚系における詳細な研究はこれまでになされていなかった。今回我々は、マウス鼻内における MUP の遺伝子発現が Odorant-Binding Protein（OBP）とほぼ一致していることを突き止めた。

これまでに OBP は外側鼻腺から鼻前庭に運ばれ一般嗅覚に関与するといわれている。MUP、OBP とも揮発性分子と結合しうる 1ipocalin family であるが、MUP、OBP はそれぞれ異なる結合スペクトルを持つことから、MUP は OBP と共に一般嗅覚に関与し、OBP とは異なるにおい分子のキャリア蛋白として働くことが推察された。

しかしながら、MUP は vomeronasal organ 近傍の鼻腺腺房細胞に検出され、また、性差（雄＞雌）もみられたことから、何らかのフェロモン様作用に関与している可能性も否定できなかった。

これらの結果から、MUP が main olfactory system を介して一般嗅覚以外にフェロモン様シグナルの伝達にも関与していることが推察された。これは vomeronasal system の萎縮したヒトにおけるフェロモン様シグナル伝達機構解明につながる研究成果であり、学位に値するものと認める。