The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Signal Transduction in Olfactory and Taste Receptor Cells
Author(s)	竹内, 裕子
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46763
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

【109】

氏　　名	竹　内　裕　子（たけ うち ひろ こ）
博士の専攻分野の名称	博　士（理　学）
学　位　記　番　号	第　１９８７１　号
学位授与年月日	平成 17 年 12 月 26 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	Signal Transduction in Olfactory and Taste Receptor Cells （嗅細胞と味細胞のシグナルトランスダクション）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　倉橋　　隆 （副査） 教　授　野村　泰伸　　教　授　山本　亘彦

論　文　内　容　の　要　旨

本博士論文では化学感覚受容神経細胞（味細胞と嗅細胞）に関してその細胞内情報伝達カスケードにおける分子機序の同定を行った。味細胞に関しては、世界的にも研究が進んでおらず、基本的な試料作製から取り組んだ。その結果、電気生理学的手法（パッチクランプ法）に適用可能な新しい標本を考案・作製し、実際にその標本を用いて各種の組織内細胞からの電気応答を取り、それぞれに対して形態学的な知見と併せて、詳細に解析した。嗅細胞では、過去の知見が多く得られていたため、新しい化学物質を用いて情報伝達経路を構成する分子の定量的な解析を試みた。手法にはパッチクランプ法を適用し、新規物質としてケージド化合物（ケージド cAMP・cGMP）を用いた。ケージド物質は活性を持つ物質に側鎖を結合させる事により、一時的に活性を排除し、UV 光を照射することによって側鎖を切り離して、再び活性を得る、という物質である。嗅細胞内にケージド cAMP を用いた理由として、嗅覚の情報伝達の場として微細な構造を持つシリア内でのセカンドメッセンジャー物質である cAMP を光刺激（物理刺激）に取って正確に制御することが可能であること、また、匂い刺激（化学刺激）を用いることなく匂い応答を再現することが可能となるためであった。一連の実験の結果、匂い応答おける電流応答を光刺激によって置き換わることを証明し、新しいケージドシステムを立ち上げることに成功した。匂い物質に対する応答はその刺激後一定の遅れを取ってから、一過性の内向き電流を引き起こし、最大電流値に達した後に減衰していく。この内向き電流は、匂い物質が受容蛋白と結合し、G 蛋白質、アデニル酸シクラーゼを順に活性化した結果、細胞内で増加する cAMP が直接サイクリックヌクレオチド（CNG）チャネルを開口させ、細胞外から流入した Ca イオンによって誘起される Ca 依存性 Cl チャネルを連続的に開口させて、細胞外に Cl-イオンが流出することで引き起こされる。しかし UV 光を刺激として用いた場合には、刺激直後から内向き電流が活性化する。この両者の時間的な差は嗅細胞情報伝達カスケードにおける受容蛋白-G 蛋白-酵素の活性に必要な時間であることが明らかとなった。更に、このシステムを用いて匂い刺激中のシリア内でのセカンドメッセンジャーcAMP 分子数を推定することも可能となり、定量的な解析による分子レベルでの嗅覚情報伝達機構を明らかにすることができた。

論文審査の結果の要旨

申請者は、味覚・嗅覚の受容機構に関して、生理学的手法を駆使して研究成果を報告している。特に、本博士論文を構成している顕著な業績としてあげられる論文は、Journal of Physiology、Journal of General Physiology、Journal of Neuroscience、Neuroreport、Chemical Senses、Chemical Biological Chemistry などの国際誌に発表している。

申請者の研究成果の中でも、特筆すべきは 2003 年に発表された（J Gen Physiol）研究論文である。同研究では、それ以前 15 年にわたり論争が繰り広げられた嗅覚のメカニズムの問題である「cAMP 説と IP3 説の論争」に大きな前進をつける実験を計画・実行し、「cAMP こそが嗅覚の幅広い匂い分子群すべての情報伝達を仲介する因子である」ことを主張した。ここに本博士論文は、博士（理学）の学位論文として価値のあるものと認める。