

氏名(本籍)	やま だ ひろし 山 田 博(福 島 県)
学位の種類	博 士(理 学)
学位記番号	博 甲 第 2518 号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	生物科学研究科
学位論文題目	Mechanism of Mixture Suppression in Newt Olfactory Receptor Neuros (イモリ嗅細胞における混合抑制のメカニズム)
主 査	筑波大学教授 理学博士 斎 藤 建 彦
副 査	筑波大学教授 理学博士 白 岩 善 博
副 査	筑波大学併任教授 理学博士 山 田 雅 弘 (電子技術総合研究所)
副 査	筑波大学助教授 医学博士 中 谷 敬

論 文 の 内 容 の 要 旨

ヒトを含め脊椎動物は多くの種類の匂いを識別することができ、その数は数万種類とも言われている。環境中では、匂いは通常複数の匂い物質による混合臭として存在しており、嗅覚系においてそれらの識別が行われる。嗅細胞における興奮性の匂い応答については研究が進んでおり、次の様なシグナル伝達経路を示す。匂い分子はレセプタータンパク質によって受容され、Gタンパク質を経てアデニル酸シクラーゼ (adenylate cyclase) が活性化され、ATPからcAMPを合成する。その結果細胞内cAMP濃度が上昇し、cAMP依存性チャネルが開くことによって内向き電流が発生し、細胞の脱分極が生じる。一方、匂い物質が抑制性の応答を引き起こすことも知られており、これが混合臭の表現 (representation) に関与することが示唆されているが、抑制性の匂い応答のメカニズムについては全く不明であった。

そこで、まずイモリ嗅細胞における匂いの抑制効果について、パッチクランプ法を用いて調べた。電極内灌流によって細胞内にcAMPを投与すると、CNGチャネル (cyclic nucleotide-gated channel) の開口による内向き電流が観察されたが、そこに匂い物質を細胞外から投与すると内向き電流は減少した。匂い物質投与の前後で膜のコンダクタンスを測定すると、匂い物質投与中はコンダクタンスが減少することが観察された。この結果から、抑制性匂い応答は、抑制性のコンダクタンスを発生させるのではなく、すでに存在するコンダクタンスを抑制することによって生じることが明らかになった。また嗅細胞はさまざまな種類の匂い物質 (e.g. anisole, isoamyl acetate, cineole, limonene, isovaleric acid) によって濃度依存的に抑制された。同様の実験を、アデニル酸シクラーゼの阻害剤であるIBMXの投与によって誘起される電流、および加水分解されないcGMPのアナログである8-br-cGMP投与によって誘起される電流についても行った。いずれの電流も匂い物質によって抑制され、コンダクタンスは減少した。さらに、電位記録による実験から、匂い物質に対する過分極応答は、すでにcAMP依存性のコンダクタンスがある程度存在する細胞にのみ観察された。これらの結果から、抑制性匂い応答は匂い物質がCNGチャネルを直接阻害することによって生じることが明らかになった。

心理物理学的には、ある匂いが別の匂いを消す「マスキング」という現象が知られているが、このような混合抑制 (mixture suppression) に、細胞レベルで起こる抑制性匂い応答がどのように関与するかを調べる実験を行った。まず匂い物質によめ興奮および抑制の細胞特異性を調べた結果、興奮性応答では高い細胞特異性があるのに

対し、抑制性応答にはほとんど細胞特異性がないことが明らかになった。さらに、cAMPによって誘起された電流に対する匂い抑制は、細胞内cAMP濃度の増大によってアンタゴナイズされ、嗅細胞の興奮と抑制の間に拮抗的な関係が存在することが明らかになった。また嗅上皮上の多数の嗅細胞からの信号を記録する方法(EOG)によって調べたところ、2種の匂い物質を混合して投与したときの応答の大きさは、単一匂い物質に対する応答の「和」にはならず、多くの場合混合臭刺激に対する応答の方が応答の大きさはるかに小さかった。このような結果から、単一嗅細胞における抑制性匂い応答のメカニズムが、嗅上皮での混合臭情報処理の基本になっていると考えられる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文では、パッチクランプ法を用いて、単一嗅細胞から膜電流（または電位）を記録することにより、匂い情報処理のうち抑制性応答に着目し、そのメカニズムを検証した。その結果、抑制性匂い応答は、抑制性のコンダクタンスを生じさせるのではなく、興奮性応答を作り出すCNGチャネル(cyclic nucleotide-gated channel)を直接阻害することによって生じることを明らかにした。さらにこのような細胞レベルでの興奮と抑制の相互作用が、混合臭の情報処理に寄与することを明らかにした。これまで、興奮性応答についての研究は多くあるが、抑制性応答のメカニズムを明らかにしたのは本論文が初めてであり、さらに心理物理学的に知られている「混合抑制」のメカニズムとの関連をも示唆することにより、嗅覚系における情報処理の研究の発展に大きく貢献した。

よって、著者は博士(理学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。