

(続紙 1)

京都大学	博士 (農 学)	氏名	李 信惠
論文題目	Studies on the expression and role of a transmembrane receptor CD36 in the mammalian olfactory system (哺乳類嗅覚系における膜貫通受容体CD36の発現とその役割に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>Cluster of differentiation 36 (CD36) is a membrane-bound protein that is found in various tissues and cells of vertebrates. This protein is known to play diverse functions associated with its ability to recognize a number of amphiphilic molecules such as polar lipids. As a scavenger receptor, CD36 in macrophages participates in the recognition and clearance of oxidized low-density lipoproteins. It can even recognize fatty acids and controls the uptake of the lipid species in tissues such as the small intestine. Furthermore, its presence in the taste bud cells of rodents, a reduced palatability of fatty acids in CD36-knockout mice, and a higher response to fatty acids in CD36-positive taste bud cells suggest that this protein is involved in the gustatory detection of fatty acids. To date, a family of membrane proteins called sensory neuron membrane proteins (SNMPs), the insect homologues of CD36, has been shown to exist on the surface of olfactory dendrites and to participate in the detection of volatile compounds, including pheromones. However, little is known about the relationship between CD36 and olfaction in vertebrates. Therefore, this thesis work aimed to assess whether CD36 could play a part in the olfactory system using mice as a model.</p> <p>In chapter 1, the author investigated the localization of CD36 in murine olfactory mucosa. <i>In situ</i> hybridization analysis using an antisense oligonucleotide to CD36 mRNA detected scattered signals within the deeper epithelial layer of olfactory mucosa. The signals for the mRNA were also detected consistently in the superficial layer of the olfactory epithelium, which is occupied by supporting cells. Immunostaining with an anti-CD36 antibody showed that CD36 localizes in the somata and dendrites of distinct olfactory receptor cells and that it occurs abundantly on the surface of olfactory epithelium. On the other hand, immunoreactive CD36 protein was rarely detectable in the nerve bundles running in the lamina propria of olfactory mucosa, the axons forming the olfactory nerve layer in the outermost layer of the bulb and axon terminals in the glomeruli. The author also obtained electron microscopic evidence for the association of CD36 protein with olfactory cilia. Altogether, the author suggests that CD36 plays a role in the olfaction system.</p> <p>In chapter 2, the author assessed whether animals consciously perceive a ligand of CD36, 1-(palmitoyl)-2-(5-keto-6-octanedioyl)phosphatidylcholine (KODiA-PC), and if so, whether CD36 is involved in sensing the oxidized phospholipid species. The author found that mice avoided or hesitated to ingest fluids containing KODiA-PC, suggesting a conscious perception of the lipid in the animals. The author next assessed the involvement and role of CD36 in the KODiA-PC perception by comparing the behavioural responses of wild-type and CD36-deficient mice to the test fluids, and provided</p>			

evidence that the protein could play a role in the sensing of a lower level of the lipid. The author also found that transection of the olfactory nerve of wild-type mice resulted in an inability to perceive KOdiA-PC, showing the significance of olfactory system in the lipid sensing. These findings, coupled with CD36 expression in olfactory epithelium of mice, suggest that the site of CD36 action in the KOdiA-PC sensing plausibly lies within the nasal cavity of the animal.

In chapter 3, the author investigated if CD36 is involved in the perception (olfactory perception) of an odour-active volatile compound present in foods, oleic aldehyde, *via* ethological tests using CD36-deficient mice and their wild-type littermates. The author showed that wild-type mice but not CD36-deficient ones discriminated between a sucrose solution with oleic aldehyde and the sucrose solution alone in a feeding test. Furthermore, wild-type mice appeared to perceive the aldehyde as an odorant, whereas CD36-knockout mice did not, in an exploration test. Results obtained prompted the author to propose that CD36 is involved in the olfactory perception of distinct odorants in the environment, including in foods.

Overall, results obtained through this thesis work suggest that CD36 plays an important part in the olfactory system through its ability to detect specific odorants. This thesis work would make a contribution to expanding the knowledge and understanding of not only the diverse biological functions of CD36 but also the mechanisms by which vertebrates recognize and discriminate odorants in the nasal cavity.

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は1頁を38字×36行で作成し、合わせて、3,000字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、400～1,100 wordsで作成し
審査結果の要旨は日本語500～2,000字程度で作成すること。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

CD36 (fatty acid translocator, FATとも呼称)は細胞膜上で脂肪酸などの輸送に機能する膜貫通タンパク質で、舌味蕾でも発現し、口腔内での脂肪の認識に重要な機能を果たすことが既に明らかにされている。本研究では、CD36がマウスの嗅上皮にも発現することを見出すとともに、遺伝子組換え動物と行動学的手法を駆使することにより、味覚だけでなく嗅覚においてもCD36が生理的に寄与することを明らかにした。評価される点は以下の通りである。

1. 試験溶液中の脂質濃度がごく低く、味覚での検出が考えにくい条件においてもマウスはこれを識別できること、および昆虫でCD36ホモログがフェロモンの感知に寄与するとの報告から、味覚だけでなく嗅覚においてもCD36が寄与するとの仮説のもと、これがマウスの嗅上皮にも発現していることを示した。
2. CD36は嗅受容体細胞で産生され、匂い物質の受容部位である嗅毛層に移送されて強く蓄積していることを生化学的・免疫組織学的に明らかにした。この結果はCD36が匂いの認識にも機能する可能性を示し、化学感覚の研究に新しい視点をもたらした。
3. CD36遺伝子欠損マウスと野生型マウスを用い、CD36リガンドであるK0diA-PC(酸化リン脂質の一種)が嗅覚によって識別されることを2瓶選択試験で示し、CD36を介した嗅覚認識が行われていることを行動学的に明らかにした。
4. マウスを用いた試験で、CD36を介して食品中に含まれる匂い成分の1つであるオレイルアルデヒドが検知されることを探索行動試験によって明らかにした。

以上のように、本研究はCD36に関して、嗅受容体細胞での発現と受容部位への移送を明らかにするとともに、遺伝子組換え動物と行動学的手法を駆使することにより嗅覚における機能を明らかにしたものであり、栄養化学、食品生理学、食品機能学の発展に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士(農学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成29年2月9日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士(農学)の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。

また、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

おって、当該学生は、本学博士課程教育リーディングプログラム「思修館プログラム」を履修し、平成29年1月26日に同プログラムにおける学修内容と提出学位論文との関連性等に関する事項について試問を行い、同プログラムの修了要件基準を満たしていることを確認し、次いで、平成29年2月23日に本学博士課程教育リーディングプログラム運営委員会において、上記と同様の基準を満たしていることを確認し、それぞれ合格と認められていることを併せて報告する。

注) 論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降(学位授与日から3ヶ月以内)