

論文審査の結果の要旨

氏名 大野 速雄

本論文は序論（第1章）、材料と方法（第2章）、結果（第3章～第5章）、考察、結論からなり、線虫 *C. elegans* の塩走性の可塑性を制御する分子メカニズムを主たる研究対象としている。

本論文の第1章は序論であり、線虫 *C. elegans* のモデル生物としての特長や化学感覚受容、行動可塑性について概説している。さらに本論文で扱うインシュリン/PI3K 経路やカルシンテニン/アルカデインについて、哺乳類を中心とする他の生物種の先行研究を紹介しつつ現在の研究課題を提示している。

第2章では、本論文で用いた実験材料と実験方法を記している。

第3章では、*C. elegans* を含む土壌性線虫が、外界の塩濃度を記憶して飢餓を経験した塩濃度を忌避するという行動戦略をとることを発見し、さらに ASER 神経がこの連合学習を司ることを示す結果を述べ、モノアミンなど分泌性のシグナルが餌もしくは飢餓のシグナルを伝達する可能性を指摘している。

第4章では、インシュリン/PI3K 経路が飢餓を経験した塩濃度からの忌避を制御することを報告し、最近になって同定されたインシュリン/IGF-1 受容体アイソフォームである DAF-2c がこの連合学習の制御に重要であること、さらに DAF-2c が飢餓に応答して ASER 神経の軸索に移行することを記載している。

第5章では、神経系で発現するカドヘリン様 I 型膜タンパク質であるカルシンテニン/アルカデインの機能解析を行っている。まず、カルシンテニンの変異体に対する抑圧変異体の同定を端緒として、カルシンテニンが DAF-2c の軸索輸送を介して連合学習を制御することを見出している。さらにカルシンテニンが DAF-2c とキネシン-1 複合体を結ぶ分子リンカーとして機能しう

ること、軸索における DAF-2c がシナプス伝達を制御すること、Ras-MAPK 経路がキネシン軽鎖を標的とすることでカルシテニン依存の DAF-2c の軸索輸送を負に制御することを述べている。

以上の一連の内容は、遺伝学・生化学・細胞生物学など幅広い分野に渡る解析手法を用いて行われており、インシュリン/PI3K 経路が多様な機能を発揮するメカニズム、さらにカルシテニン/アルカデインが神経可塑性を制御するメカニズムを解明する上で重要な知見を含む成果となっている。

なお、本論文は加藤紳也氏、内藤泰樹氏、國友博文氏、富岡征大氏、飯野雄一氏らとの共同研究であるが、全章に渡って論文提出者が主体となって研究を遂行しており、論文提出者の寄与が十分であると判断する。したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。