

論文審査の結果の要旨

氏名 平本 正輝

本研究は軸索ガイダンス分子であるネトリンとフラッツルドの新しい作用機構を明らかにしたものである。

序章ではこれまでのネトリン・フラッツルド関連の研究で示されていない問題点を指摘している。これまでネトリン・フラッツルドの軸索ガイダンス機能は主に横方向の軸索に対するものであるという認識であったのに対し、本研究では縦方向のガイダンス機能が存在する可能性について疑問提示している。

結果・第一節では縦方向に走るパイオニアニューロンの軸索走行を詳細に記述しており、この道筋選択にはどのような機構が必要であるかについて論じている。

第二・三・四節では縦方向に走るパイオニアニューロンはネトリンが局在している領域の境界に沿って軸索伸長している事を示しており、これらの軸索の道筋選択にはネトリンとその受容体であるフラッツルドが必要であることを示している。これからネトリン・フラッツルドは従来考えられていた様な横方向のガイダンスだけでなく縦方向のガイダンスにおいても機能していると述べている。

第五節ではフラッツルドはネトリンシグナルのセンサーとして機能するという従来の認識に対し、これを支持しない事実を挙げている。これからネトリンのセンサー以外の機能も持つ可能性を提唱している。

第六・七節では、フラッツルドにはネトリンの局在に関わる機能がある事を示しており、またフラッツルドによるネトリンの局在は正常な軸索走行に必要な事を示している。この結果は第五節での観察とつじつまがあうものである。

第八・九・十・十一節では縦方向に走るパイオニアニューロンは様々な遺伝的背景においてもネトリンの局在する領域の境界に沿って軸索を伸長する事を示しており、ネトリンの局在が軸索ガイダンスにおいて重要である事を裏付けている。

考察では局在しているネトリンが持つ機能として考えられるものを挙げている。その中でネトリンがフラッツルドと結合した状態で他の受容体と相互作用するモデルを提示しているが、ネトリンに複数の機能ドメインが存在する事とネトリンに反発的な作用をする受容体が存在する事を基にこのモデルの有意性についても論じられている。

これらの研究結果はネトリン・フラッツルドの新たな作用機構の存在を示すものである。

以上の研究は、博士（理学）の学位を授与できると認められるものである。