

論文審査の結果の要旨

氏名 広津崇亮

本論文は序、方法・材料、結果（全6章）、考察と今後の展望（全14部）よりなり、線虫 *C.エレガンス* の匂い物質に対する化学走性の機構について、Ras-MAPKシグナル伝達経路の役割を中心に解析した結果を記載したものである。結果の第1章ではRas-MAPK経路の変異体の揮発性物質（匂い物質）に対する化学走性の欠損表現型が定量的に述べられている。第2章ではこの表現型について、発生過程でRasが機能する時期を同定した実験が述べられている。この実験の結果、論文提出者は発生完了後の成虫期にRasが機能することを明らかにしている。第3章ではRasが機能する細胞を同定した実験が述べられている。論文提出者はこの実験より、Rasが嗅覚神経で機能することを明らかにしている。第4章では、匂い刺激によりRas-MAPK経路が迅速に活性化されること、その活性化がおそらく嗅覚神経の興奮を介していることが示されている。第5章では線虫が高濃度の匂い物質に対しては忌避行動を示すという発見が述べられており、Ras-MAPK経路の変異体はこの忌避行動にも欠損を示すこと、したがって、Ras-MAPK経路は忌避行動にも関わることを示されている。第6章では、論文提出者はさらに匂い物質に対する化学走性の可塑性の現象を記載している。すなわち、高濃度の匂い物質にあらかじめ曝された線虫は、その物質に対する走性を失い、逆に弱い忌避行動を示すことが記されている。さらに、Ras-MAPK経路の欠損変異体がこの行動可塑性に強い欠損を示すこと、この可塑性には介在神経および忌避行動に関わる嗅覚神経が関わっていることが記載されており、この解析の結果、誘引行動と忌避行動のバランスを制御する神経ネットワークの存在とその行動可塑性における重要性が示唆されている。

この論文は、細胞増殖、分化に主要な役割を果たすことがよく知られていたRas-MAPK経路が、嗅覚受容に関与しているという全生物種を通じて初めての発見を報告したものである。さらに、論文の後半ではこのシグナル伝達経路の機能が嗅覚忌避行動や化学走性の可塑性にも関わることを示し、それに関わる神経回路を明らかにしており、全編を通して優れた内容であると判断される。なお、主論文第1章～第4章の大部分は佐伯智、山本正幸、飯野雄一との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、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。