

# 論文審査の結果の要旨

氏名 板東 高功

本論文は、新規膜タンパク質 NLRR4 の同定、発現解析、遺伝子欠損マウスの作製及び記憶形成における NLRR4 機能解析について述べられている。序論、実験方法の章に続き 2 章にわたり結果、考察が述べられている。

4 章では、NLRR4 遺伝子の同定から発現解析および遺伝子欠損マウスの作製が述べられている。造血発生の研究の過程で、血管血球の共通の前駆細胞であるヘマンジオブラストの抗原の同定を試み、新規の膜タンパクである NLRR4(Neuronal-leucine rich repeat 4)の同定と発現解析を行い、NLRR4 が成体の肺、心臓、卵巣や海馬に発現していることを明らかにしている。次にジーンターゲット法を用いて LacZ 遺伝子を NLRR4 遺伝子座に導入した NLRR4 遺伝子欠損マウスを作製して $\beta$ -gal 染色による発現解析を行い、胎生胚では末梢神経節、三叉神経節、目、髭の毛穴、手足の軟骨や耳に発現していることを明らかにしている。また、嗅覚発生における NLRR4 の詳細な発現解析を行い、発生に伴って NLRR4 の発現が嗅球、嗅皮質で急激に変化することを明らかにし、NLRR4 遺伝子が神経系の発生に関与する可能性について考察している。

次に、5 章では、NLRR4 が海馬や皮質に発現していることから、NLRR4 遺

伝子欠損マウスの脳高次機能の解析として、学習記憶に関する行動解析を行っている。NLRR4 遺伝子欠損マウスが海馬依存的な学習課題において永続的長期記憶の形成に異常を示し、NLRR4 が海馬依存的な永続的長期記憶に必要な遺伝子であることを初めて明らかにしている。一方、海馬非依存的学習課題においては正常に記憶が形成されることを明らかにし、海馬依存的記憶と海馬非依存的記憶での分子機構の違いを示唆している。また、NLRR4 遺伝子欠損マウスの海馬において、長期記憶の固定化に必須の転写因子である CREB のタンパク量が減少していることを示し、NLRR4 遺伝子欠損マウスの記憶異常の原因である可能性を考察している。

近年、様々な遺伝子改変マウスの作製により学習、短期記憶、長期記憶の固定化に関する分子が明らかになってきている。しかしながら、永続的長期記憶の形成に関与する分子・細胞レベルでのメカニズムはいまだ不明な点が多い。この遺伝子欠損マウスを用いることで永続的長期記憶形成のメカニズムの一端を解析できる可能性が示された。このように、論文提出者が発見した NLRR4 分子の記憶形成における機能は、脳神経科学の分野に大きく貢献するもの考えられる。

なお、本論文の内容は、関根圭輔、小林静香、渡部文子、Armin Rump、田中稔、須田芳國、加藤茂明、森川吉博、真鍋俊也、宮島篤との共同研究として *Molecular and Cellular Biology* に発表したが、本研究においては論文提出者が主体となって実験および考察を行っている。従って、論文提出者の寄与が十分であると判断し、博士（理学）の学位を授与できると認める。