

# 論文審査の結果の要旨

氏名 亀田（新座）麻記子

亀田（新座）麻記子

本論文は、ショウジョウバエ視神経の層特異的投射に於ける Capricious 分子の役割について解析したものである。本論文は本編と附録から成り、本編は視神経の層特異的な投射における Capricious の作用機構について、附録は本編の実験の過程で発見された視神経の逆走現象について述べられている。

脳・神経系の複雑かつ精巧なネットワークがいかんにして間違いなく形成されるのか、その過程を明らかにするためには、それに関わる分子メカニズムの解明が不可欠であると考えられる。神経回路形成過程は「軸索伸長」、「神経軸索の経路選択」、「標的認識」の3つに大別することができるが、このうち「標的認識」過程に関わる分子機構については解析が遅れている。なおかつ、脳の様々な領域でみられる層状構造の中で、神経突起がどのようにして神経結合する標的を探し出し、特定の層にのみ投射を行なうのか、という層特異的投射の分子メカニズムについては未だほとんど解明されていない。本論文の本編で著者らは、脳の中で神経が層特異的に投射する過程に関わる標的認識の分子メカニズムの解明を目指し、ショウジョウバエ視覚系をモデル系として用い、既知の標的認識分子 Capricious (Caps) に着目して解析を行なっている。Caps は細胞外領域にロイシン・リッチ・リピートを持つ一回膜貫通型タンパク質で、ショウジョウバエの運動神経・筋肉投射系において一部の筋肉細胞とそれを支配する運動神経の両方に発現し、標的的特異性決定にはたらく分子として以前に同定されていた。著者らは、ショウジョウバエ視覚系における Caps の機能を調べるために、視覚系における Caps の発現を調べ、その結果視神経に相当する光受容細胞 8 種のうち R8 だけ 1 種において Caps が発現していることを明らかにした。また、成熟したメダラは層構造を成しており、光受容細胞 R8 は比較的浅いメダラ層に、R7 はより深い層に特異的に投射することが知られているが、観察から Caps タンパク質は R7 軸索の投射層にはほとんど存在せず、R8 軸索の投射層に局在していることを見い出した。さらに発生段階を追ってメダラの観察を行ない、R8 軸索は Caps の存在するメダラ層の中を伸長し、その層の中で神経接続を行なうことも明らかにした。これらの発現パターンから Caps は R8 光受容細胞軸索の投射に関与することが想像されたので、caps 機能欠失変異体における光受容細胞軸索の投射を解析した。その結果、caps 機能欠失変異体においては R8 軸索の投射異常が観察され、R8 の投射に caps が必要であることが示された。ま

た、*caps*を光受容細胞、またはメダラにおいて異所発現させた結果、*caps*を強制発現させた光受容細胞は Caps の局在するメダラ層に投射し、また *caps* を広域に発現させたメダラの中を光受容細胞が過剰に伸長したことから、光受容細胞中の Caps はメダラに存在する Caps を認識し、Caps の局在するメダラ層に投射してその層内で神経接続を行なうよう誘導する、というメカニズムの存在が示唆された。このように層特異的に局在し、層特異的投射に関わる分子は現在までに報告例がほとんどない。Caps は層特異的投射に関わる分子の極めて数少ない例の一つであり、本論文で明らかになった Caps の層特異的投射を制御する機構は、層特異的投射のメカニズムを理解するための重要な手がかりになると考えられる。

なお、主論文は、能瀬聡直、高須悦子、櫻井香代子、林茂生との共同研究となっているが、論文提出者が主体となって解析およ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、審査員一同は同提出者が博士(理学)の学位を授与するのに十分であると判断した。