

# 論文審査の結果の要旨

氏名 松木 正尋

本論文は、序論、材料と方法、結果(全3章)、考察と展望(全16項)より構成されており、線虫*Caenorhabditis elegans*の匂い物質に対する化学走性(嗅覚行動)について、 $G_o\alpha$ をコードする *goa-1* 遺伝子の役割を中心に解析した結果について述べられている。

結果の第1章では、*goa-1* 遺伝子の機能低下型変異体が生ずる匂い物質に対する化学走性行動(嗅覚行動)の亢進と、忌避性の匂い物質に対する化学走性行動(嗅覚忌避行動)異常の表現型について記載されている。

第2章において、論文提出者はまず、第1章で記述している *goa-1* 変異体の示す化学走性の亢進が、匂い物質に対する順応(嗅覚順応)の欠陥に起因するのではないかと推測し、実際に *goa-1* 変異体を用いて嗅覚順応アッセイを行うことでその仮説が正しいことを示している。以後、論文提出者は、嗅覚順応における *goa-1* 遺伝子の機能に注目して解析を行っている。細胞(群)特異的に発現するプロモーターを用いたレスキュー実験から、嗅覚神経におけるGOA-1の働きが嗅覚順応に必要であることが示された。また、GOA-1の機能とは反対に、 $G_q\alpha$ をコードする *egl-30* の過剰な活性化は嗅覚順応を阻害することが示された。すなわちGOA-1とEGL-30は、それぞれ嗅覚順応を正と負の両面から拮抗的に調節していることが明らかとなった。また、嗅覚順応におけるGOA-1とEGL-30は、RGSタンパク質によって $G\beta_5$ 依存的に抑制的な制御を受けていることが示唆された。さらに、ホルボールエステルを用いた薬理的解析や、ジアシルグリセロールキナーゼの変異体を用いた解析から、論文提出者は、EGL-30の下流ではジアシルグリセロールが機能していることを明らかにしている。またこの実験から、ジアシルグリセロールキナーゼDGK-1とDGK-3の重複した機能が正常な嗅覚順応の制御に必要であることが示唆された。この章の最後では、GOA-1とジアシルグリセロールシグナル経路との関連性を遺伝学的に調べた実験について述べられており、その実験結果から、論文提出者は「EGL-30の上流でジアシルグリセロールシグナルを抑制的に制御する」というGOA-1の作用モデルを提示している。

第3章では主に、第1章で記述している *goa-1* 変異体が生ずる忌避行動異常に関する解析結果が記載されている。論文提出者はまず、神経発生完了後の成虫期にGOA-1が機能していることを示し、また *goa-1* 変異体の忌避行動欠陥は、忌避性匂い物質に対する反射的な後退運動が優先的に引き起こされることが原因であると推測している。さらに、レスキュー実験により、忌避行動においては嗅覚順応時とは別の神経細胞群で *goa-1* が機能している事を示している。

論文提出者は本論文において、線虫の運動を制御しているGOA-1  $G_o\alpha$ が、感覚受容に基づいた嗅覚忌避行動や、嗅覚順応行動においても重要な働きをしていることを明らかにしており、さらに機能未知であったDGK-3が嗅覚順応行動に関与することを示している。これらの結果は、学位論文として十分な内容であると判断された。

なお、本論文は國友博文、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実験、分析および検証を行なったもので、論文提出者の寄与が十分であると考えられる。

したがって、博士(理学)の学位を授与できると認める。