

論文審査の結果の要旨

氏名 富岡 征大

本論文は序、方法、結果、考察と今後の展望よりなる。結果の第1章では、線虫 *C. elegans* においてみられる行動可塑性(化学走性学習)について過去に報告されている同様の現象との比較を交えて述べられている。第2章では、インスリン/PI 3キナーゼシグナル伝達経路や DAF-18(PTEN ホモログ)の化学走性学習における機能についての遺伝学的解析の結果が述べられている。論文提出者はこの解析により、化学走性学習において、インスリン/PI 3キナーゼ経路と DAF-18 の活性のバランスが化学走性の強さや方向性を制御していることを明らかにしている。第3章では化学走性学習においてインスリン/PI 3キナーゼ経路が働く時期の解析について述べられている。論文提出者は、この解析によりインスリン/PI 3キナーゼ経路が神経発生の完了した時期に働くことを明らかにしている。第4章では化学走性学習においてインスリン/PI 3キナーゼ経路が働く細胞についての解析結果が述べられている。論文提出者は、この解析により DAF-2 (インスリン受容体ホモログ) や AGE-1(PI 3キナーゼホモログ)が水溶性物質を受容する感覚神経である ASER 神経において働くこと、INS-1(インスリン様分子)が感覚神経からの入力を受ける AIA 介在神経において働くことを明らかにしている。第5章では、構造的に左右対称な ASER と ASEL 感覚神経が、行動可塑性の制御において異なる機能を持つことが示されている。第6章ではインスリン/PI 3キナーゼ経路を構成する分子の細胞内局在についての解析結果が述べられている。論文提出者は、この解析により INS-1 が AIA 介在神経において、神経情報伝達物質や神経修飾物質などの放出が起こるプレシナプス部位に局在することを明らかにしている。

本論文により、線虫の行動可塑性におけるインスリン/PI3 キナーゼ経路の制御機構が明らかにされた。インスリン/PI3 キナーゼ経路は種を通じて保存されているが、このシグナル伝達経路が行動可塑性を直接制御することを示したのは全生物種を通じて初めての報告である。更に、本論文はインスリン/PI3 キナーゼ経路の構成因子の機能細胞を明らかにし、限られた神経回路内でこのシグナル伝達経路が働くことを明らかにしている。インスリンが、生体内で限られた神経細胞に作用するという結果は初めての報告であり、意義のある発見であるといえる。したがって、本論文は学位論文として十分な内容を含んでいると判断された。

なお、本論文は、安達健、鈴木啓史、國友博文、飯野雄一、William R Schafer との共同研究であるが、論文提出者が主体となって研究を行ったものであり、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。