

## 論文審査の結果の要旨

氏名 村上 智史

神経系の形成過程においてはグリア細胞と呼ばれる細胞が重要な働きを果たすことが明らかとなっている。グリア細胞は長い突起を伸ばすことにより神経細胞の移動過程を支える、あるいは特定の位置を占め一定の構造を形成することにより神経軸索の投射を誘導するなどの働きが知られている。したがってグリア細胞の挙動を制御する分子機構の解明は、神経系の形成を理解する上では欠かせない。本論文ではショウジョウバエにおいてグリア細胞が形成する円筒構造に注目し、その形成過程を制御する分子機構の一端を明らかにしたことについて述べている。

ショウジョウバエ視覚系の形成過程において視神経軸索は眼柄と呼ばれる構造を通して脳の視覚中枢へと投射する。本論文において村上智史は眼柄構造の形成が視神経軸索非依存的に自律的に起こることを発見し、その過程に関わる因子の同定と変異体を用いた機能解析を行い、グリア細胞が自律的に円筒構造を形成する過程のメカニズムについて新たな知見を示している。

眼柄構造は SG 細胞と呼ばれるグリア細胞が形成する円筒状の構造である。眼柄は胚期に形成されることが知られているが、その後視神経軸索の投射が始まる三令幼虫後期までの間の眼柄構造に関する解析は全くなされていなかった。村上智史はまず幼虫期における眼柄構造の発生過程を調べ、眼柄構造は視神経の投射が始まる以前の三令幼虫初期にグリア細胞の増殖によって拡張することを示した。さらに視神経軸索の投射が起こらない変異体を用いることにより、眼柄の円筒構造形成過程には視神経軸索は必要でないことを明らかにした。

引き続き SG 細胞の挙動を制御する分子機構に関わる因子の探索を行った。スクリーニングとして2つのアプローチを用い、眼柄形成に関与する遺伝子として視神経軸索投射を指標とした変異体スクリーニングから *Fak56D* を、またエンハンサートラップ系統のスクリーニングから *CdGAPr* をそれぞれ同定した。*Fak56D* はほ乳類 FAK のホモログをコードしており精力的な機能解析が行われてきた。しかしながらこれまでに *Fak56D* 変異体に関して発生異常などが観察された例はなく、内在性 *Fak56D* の機能に関する知見

は得られていない。*Fak56D* 変異体の解析と Gal4/UAS 系を用いた外来タンパク強制発現実験により、*Fak56D* が SG 細胞内において働き眼柄の円筒構造形成に働いていることを明確に示した。また *Fak56D* 変異体における SG 細胞の挙動を調べ、*Fak56D* 変異体においては SG 細胞が円筒構造を形成できなくなっていることを示した。さらにクローン誘導法を用いた実験から、*Fak56D* は前後軸に沿った SG 細胞の配列過程に働いていることを示唆する結果を示した。

ほ乳類ホモログ FAK についてはフォーカルコンタクトにおいて integrin を介した分子機構において働くことが知られている。そこで integrin  $\beta$  subunit ( $\beta$ PS integrin) をコードする *myspheroid* と *Fak56D* の遺伝学的な相互作用を調べることにより、integrin を介したシグナルが眼柄形成に重要であることを示した。この結果は、integrin を介して *Fak56D* 活性が制御されている可能性を示唆する。

CdGAPr と高い相同性を示すほ乳類 CdGAP についてもフォーカルコンタクトで働くことが知られている。*CdGAPr* についてはこれまでに機能欠失体の解析例はないが、*CdGAPr* 遺伝子内に P トランスポゾンが挿入された系統 (P 挿入系統) を用いることにより、*CdGAPr* が眼柄形態形成過程に働くこと、さらに *CdGAPr* が *Fak56D* と遺伝学的に相互作用することを明らかにした。用いた P 挿入系統において *CdGAPr* の機能が欠損していることを定量 PCR により確認している。

本論文では、SG 細胞が視神経軸索に依存せず自律的に円筒構造を形成することを明らかにし、その過程において *Fak56D*、*CdGAPr*、*myspheroid* の働きが重要であることを示した。また *Fak56D* が制御する SG 細胞の挙動について示唆的なデータを示し、眼柄形成過程における SG 細胞の挙動についてモデルを提出している。

理論、実験の組み立ては十分高い水準にあり、得られた実験結果は、細胞が円筒構造を形成する過程の解明と、フォーカルコンタクトを介した分子機構の解明に資するところが大きい。なお本論文は梅津大輝博士、前山有子修士、吉田章子博士、佐藤純博士、多羽田哲也博士との共同研究であるが、論文提出者が主体となって解析を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、本研究は博士 (理学) の学位に値するものと考えます。