

# 論文審査の結果の要旨

氏名 池田大祐

本論文は Introduction (序), Materials & Methods (材料と方法), Results (結果), Discussion (考察), Conclusions (結論) よりなり、カルシンテニン/アルカデインのオーソログである CASY-1 が、線虫の学習・記憶に必須であることを示したものである。

Results の第1セクションは、化学走性学習に異常を示す変異体のスクリーニング手順と獲得変異体の学習異常表現型が述べられている。第2セクションでは、獲得変異体のうち一系統について遺伝学的マッピング解析を行い、原因遺伝子 *casy-1* の同定に到ったことを記している。第3セクションでは、この変異体が化学走性学習以外の種々の学習関連異常表現型を示すことに言及している。第4-6セクションでは、それぞれ時期特異的レスキュー実験(第4セクション)、GFP レポーターによる発現解析 (第5セクション)、神経細胞特異的レスキュー実験 (第6セクション) を行ったことを記しており、神経系が成熟した状態である成虫期の ASER 感覚神経において、CASY-1 が化学走性学習を制御することを明らかにしている。第7セクションでは、CASY-1 がインスリン経路と独立な経路において機能することを述べている。第8セクションでは蛍光マーカータンパク質を用いた細胞学的手法により、CASY-1 が切断され、その細胞外領域が線虫体液中に放出されることを示している。そして第9セクションでは、CASY-1 の細胞外領域が化学走性学習の制御に十分であることを明らかにしている。

この論文は、アルツハイマー病原因物質の前駆タンパク質 APP との物理的結合、共局在、共代謝が報告されており、また遺伝学的連鎖解析によりヒトの記憶・学習との相関性が報告されていたカルシンテニン、もしくはアルカデインと呼ばれる因子に注目し、生体内で学習・記憶を正に制御することを、全生物種を通してはじめて示した論文である。さらにその学習制御メカニズムとして、近年発生学や病理学の分野で注目を集めている膜タンパク質の細胞外領域が重要な役割を果たしていることを明らかにしており、全編を通して優れた内容であると判断される。なお、主論文の Results の大部分は Yukan Duan, 松木正尋, 國友博文, Harald Hutter, Edward M. Hedgecock, 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分析及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、博士 (理学) の学位を授与できると認める。