

論文審査の結果の要旨

氏名 渡邊 賢

本論文は3章から構成されており、休眠ホルモン (DH) やフェロモン生合成活性化神経ペプチド (PBAN) などの、FXPRL アミドペプチド (FXPRLaP) とよばれるペプチドファミリーに属するカイコ神経ペプチドの生理機能や、その作用機序に関する研究の成果が述べられている。

第1章では、論文提出者の共同研究グループによって遺伝子配列が同定され、それぞれカイコ DH 受容体 (BmDHR)、カイコ PBAN 受容体 (BmPBANR) と命名された2種類のカイコ FXPRLaP 受容体候補遺伝子の機能解析をおこなっている。それぞれの予想アミノ酸配列から、7つの膜貫通領域を有する G タンパク質共役型受容体 (GPCR) であることが予想されたことから、これらの受容体候補遺伝子の再構成実験には、GPCR の機能的発現が多く報告されているアフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いている。解析の結果、BmDHR、BmPBANR とともに、すべてのカイコ FXPRLaP の受容体として機能すること、細胞内のホスホリパーゼ C を活性化するタイプである $G\alpha_q$ 共役型の GPCR であることを明らかにした。本章ではさらに、カイコ幼虫を用い、BmDHR と BmPBANR が発現している組織を解析している。これまでにカイコ FXPRLaP が作用することが知られていた組織以外においてもそれぞれが発現していることを明らかにし、この結果からカイコ FXPRLaP が未知の機能を有している可能性を示した。

第2章では、第1章で BmDHR が発現していることが新たに明らかになった、前胸腺とよばれる内分泌器官におけるカイコ FXPRLaP の生理機能の解析をおこなっている。前胸腺は、昆虫の脱皮に必須のホルモンであるエクジソンの生合成器官であり、過去の研究により、エクジソンの生合成促進には、ホスホリパーゼ C の活性化が必要であることが示唆されていた。そこで論文提出者は、FXPRLaP が $G\alpha_q$ 共役型 GPCR である BmDHR を介して前胸腺細胞内のホスホリパーゼ C を活性化し、エクジソンの生合成促進因子として機能するのではないかと推察し、FXPRLaP の前胸腺刺激活性の解析をおこなった。その結果、FXPRLaP は、終齢後期の前胸腺に対して特異的にエクジソンの生合成を促進する作用を有していること、さらに既知のカイコ FXPRLaP の中でも、DH の前胸腺刺激活性が強いことを明らかにした。

第3章では、新規のカイコ FXPRLaP 遺伝子の同定と、機能解析をおこなっている。カイコではこれまでに、DH と PBAN を含む5種類の FXPRLaP が知られていたが、それ以外にも FXPRLaP が存在している可能性が示唆されていた。そこで、論文提出者は未知のカイコ FXPRLaP の同定のため、全ゲノム情報が公開されているショウジョウバエの FXPRLaP 遺伝子のカイコにおける相同遺伝子の探索をおこなった。その結果、ショウジョウバエ FXPRLaP 遺伝子 *capability* のカイコ相同遺伝子であるカイコ *capability* (BmCAPA) を新たに同定した。また免疫組織化学により、この遺伝子にコードされている

新規カイコ FXPRLaP (カイコ pyrokinin; BmPK と命名) が神経分泌物の体液中への放出器官に局在していることを示し、BmPK が他のカイコ FXPRLaP と同様にホルモンとして機能していることを示唆した。さらに本章では、BmPK の生理機能について解析をおこなっている。その結果、第2章で示した BmDHR を介したエクジソン生合成促進が、BmPK によっても引き起こされることを明らかにした。BmPK は、DH と同等の強い前胸腺刺激活性を示した。

以上、本研究は受容体の解析を中心に、カイコ FXPRLaP の新たな生理機能を明らかにしたものである。

なお、本論文の一部は共同研究による実験結果も含まれているが、いずれも論文提出者が主体となって行ったもので、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 (生命科学) の学位を授与できると認める。