

論文審査の結果の要旨

氏名 山田 康嗣

本論文は序、材料と方法、結果、考察と結論よりなる。結果の第一章では、線虫 *C. elegans* において嗅覚順応行動異常変異体の単離とその原因遺伝子の同定を行った結果について述べられている。第二章では、新しく嗅覚順応に関与することを明らかにした三量体型 G タンパク質 γ サブユニットをコードする遺伝子、*gpc-1* について行った解析の結果が述べられている。この中で、嗅覚順応において GPC-1 は匂いを受容する感覚神経 AWC において、G タンパク質 β サブユニットである GPB-1 と二量体を形成して機能することを示している。また、*gpc-1* と、既に嗅覚順応に関与することが知られていた G タンパク質 α サブユニットをコードする遺伝子 *goa-1* や *egl-30* との遺伝学的関係を明らかにしている。第三章では、同じく嗅覚順応に関与することを明らかにした、哺乳類のネプリライシンのホモログをコードする遺伝子、*nep-2* について行った解析の結果が述べられている。この中で、NEP-2 が細胞外においてペプチダーゼとして機能すること、NEP-2 の基質がホルモン様に働くペプチドであることが明らかにされ、以降の実験へとつながっている。第四章では、既知のペプチド遺伝子の中から、NEP-2 の基質をスクリーニングすることを試みている。この中では、実際に NEP-2 の基質であるペプチドを発見するには至っていないが、複数の嗅覚順応に関与している可能性のあるペプチドを発見している。第五章では、NEP-2 の基質、若しくは関連のある分子を同定する目的で、*nep-2* 変異体の嗅覚順応異常を抑圧する変異体を単離し、解析している。その結果、二つの遺伝子 *snet-1* と *snet-2* における変異が *nep-2* の嗅覚順応異常を抑圧することを明らかにしている。その内で SNET-1 は細胞外に放出され、ペプチドとして機能することが示され、NEP-2 の基質であることが示唆されている。

本論文により、線虫の嗅覚順応行動において新たに複数の遺伝子、*gpc-1*、*nep-2*、*snet-1* などが関与することが明らかになり、それぞれの遺伝子と既知の嗅覚順応関連遺伝子との遺伝学的関係が示された。特に、*nep-2* と *snet-1* が嗅覚順応に関与することから、線虫の嗅覚順応がホルモン様ペプチドシグナルによって制御されることが明らかになった。また、哺乳類ネプリライシンは様々な病気に関連が報告され、近年注目が集まる分子であるが、そのホモログである NEP-2 が線虫において行動を制御していることを示したことは、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、広津崇亮、松木正尋、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。