

論文審査の結果の要旨

氏名 福井 愛

この論文では、ショウジョウバエ神経筋シナプスに関して、①シナプス形成過程を誘導する遺伝子プログラムの網羅的探索、および②転写因子 Lola を中心とした遺伝子のシナプス形成における機能解析、について4章に分けて述べられている。

シナプス形成は、シナプス前細胞（神経細胞）とシナプス後細胞との細胞間相互作用によって進行する。特に、相互作用によって誘導される、遺伝子発現制御を介したシナプス分化のプロセスは、シナプス構造を長期的に維持するために重要なプロセスであると考えられている。本論文では、遺伝子発現制御を介したシナプス形成過程について、DNA マイクロアレイ技術と遺伝子発現操作技術を用いて解析している。

シナプス構造の形成は、分子のシナプス部への集積と、核における遺伝子の発現制御を介したプロセスで誘導されると考えられている。シナプス部への分子集積のメカニズムに関しては研究が進んでおり、細胞間接着分子などの複数の分子が関与するメカニズムが明らかになっている。一方、遺伝子発現制御を介したプロセスについては、シナプスの可塑的变化についての研究からも、その重要性が示唆されている。例えば、シナプス構造の変化が長期的に安定化するためには、遺伝子の発現誘導とそれに伴う新たなタンパク質の合成が必要であることが分かっている。しかしながら、シナプス構造が発生期に初期形成される過程で、どのような遺伝子発現制御を介したプロセスが働いているかに関しては、ほとんど明らかになっていない。

そこで本論文の前半では、DNA マイクロアレイ技術を用いて、シナプス形成過程に関わる遺伝子プログラムの網羅的探索を行なっている。特に、ショウジョウバエ胚体壁の筋肉細胞がマイクロピペットによって単離可能であるという利点を活かして、筋肉細胞内の全遺伝子の発現量について網羅的解析を行なった。筋肉細胞の遺伝子発現パターンを、神経支配の前後、神経支配の有無で比較することで、シナプス形成期に神経支配依存的に発現量が変化する候補遺伝子を約80個同定することに成功した。これらの遺伝子は、シナプス形成に伴って発現量が変化していることから、シナプス形成に関与している可能性が高いと考えられる。実際にこの遺伝子群の中には、神経筋シナプスで受容体のシナプス集積に関与している事が報告されている分子も含まれていた。しかし、大多数の遺伝子については、シナプス形成における機能は明らかになっていなかった。

そこで、本論文の後半では、ショウジョウバエの遺伝子発現操作技術や豊富なトランスジェニックシステムを用いて、同定したこれらの遺伝子についてシナプス形成における機能を解析している。シナプス後細胞である筋肉細胞での遺伝子の発現量変化がシナプス形成に与える影響を検討するために、主に筋肉細胞内の遺伝子発現量を操作して分子機能の解析を行なった。37遺伝子を解析した結果、少なくとも2遺伝子が、神経終末の形態を制御する働きを持つことを示した。さらに大きな発見として、転写因子 Lola (Longitudinals lacking) が、神経伝達物質受容体であるグルタミン酸受容体

のシナプス部の発現量を制御する事が明らかになった。これまでに Lola は、神経細胞の軸索伸長過程に関与する事が報告されているが、シナプス機能分子を制御する機能は解析されていない。本論文では、筋肉細胞のみで Lola の機能をロックダウンしてシナプス形態に与える影響を詳しく観察している。その結果 Lola は、ショウジョウバエの筋肉細胞に発現する 2 タイプのグルタミン酸受容体 ((GluRIIA, III, IID, IIE)、(GluRIIB, III, IID, IIE)) を構成するサブユニット GluRIIA、GluRIIB、GluRIII のシナプス部発現量を、正に制御していることが明らかになった。また Lola は、受容体以外にもシナプス部に局在する機能分子 PAK の発現量も制御している事が分かった。さらにリアルタイム定量 PCR によって筋肉細胞内における遺伝子の転写産物量を測定したところ、Lola はこれらの分子の発現量を転写レベルで正に制御していることが判明した。これは Lola が、同時に複数のシナプス機能分子の転写量を制御する事で、シナプス構造の形成・維持を調節する非常に重要な役割を果たしていることを示唆している。以上の結果は、ショウジョウバエ神経筋結合系において、シナプス機能分子の発現量を転写レベルで制御する因子を示した最初の例である。

上記の結果は、神経シナプス形成過程における遺伝子プログラムを理解するうえで重要な影響を与える研究結果であり、神経科学において重要な寄与をなすものである。

従って審査員一同、博士（理学）の学位を授与するのにふさわしい研究であると判断した。