

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 清水 達太

論 文 題 目 線虫の神経軸索再生を制御するシグナル調節機構

### 論文審査担当者

主 査 名古屋大学大学院理学研究科 教授 博士(理学) 久本直毅

委 員 名古屋大学大学院理学研究科 教授 博士(医学) 木下 専

委 員 名古屋大学大学院理学研究科 准教授 博士(理学) 花房 洋

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

神経軸索再生は損傷した軸索を修復する機構であり、無脊椎動物からヒトを含む脊椎動物まで種を超えて保存された生命現象である。しかし、その制御機構の分子メカニズムについてはまだ不明な点が多く残されている。近年、線虫 *Caenorhabditis elegans* を用いた解析により、線虫の D 型運動神経の神経軸索再生において JNK 型 MAPK 経路が重要な役割を担うことが報告された。また、網羅的 RNAi スクリーニングにより JNK 経路上で機能する因子として 92 個の *svh* 遺伝子が同定された。本論文ではこの *svh* 遺伝子のうち、*svh-6* と *svh-15* の 2 つの遺伝子に着目し、これらの神経軸索再生における役割について解析した。

*svh-6* は哺乳動物のテンシンホモログである TNS-1 をコードしていた。この研究では TNS-1 が細胞自律的に神経軸索再生を制御することを明らかにした。また、神経軸索再生における TNS-1 の機能には C 端に存在する SH2 ドメインと PTB ドメインが必要であることを見出した。さらに生化学的な解析により、TNS-1 は SH2 ドメインを介して受容体チロシンキナーゼ SVH-2 と結合し、PTB ドメインを介してインテグリン  $\beta$  サブユニット PAT-3 と結合することを示した。TNS-1 は SVH-2 と PAT-3 と結合することで、SVH-2 とインテグリンの 2 つのシグナルを統合することで JNK 型 MAPK 経路を活性化し、神経軸索再生を制御することを明らかにした。

一方、*svh-15/brc-2* は哺乳動物 BRCA2 の線虫ホモログであり、神経軸索再生に必要であることを見出した。また、神経軸索再生における BRC-2 結合因子として ALP/Enigma ファミリータンパク質 ALP-1 を同定した。さらに RHO-1/Rho GTP アーゼ - LET-502/Rho キナーゼ経路も神経軸索再生を促進することを明らかにした。この経路において、BRC-2 は RHO-1 による LET-502 の活性化のステップで機能することを示した。さらに LET-502 はミオシン軽鎖 MLC-4 のリン酸化を介して神経軸索再生を制御することを明らかにした。この時、ALP-1 は BRC-2 だけでなく、LET-502 と MLC-4 とも結合し、LET-502 による MLC-4 のリン酸化の足場として神経軸索再生を制御することを明らかにした。

このように、本論文はテンシンによる JNK 型 MAPK 経路の活性化を介した神経軸索再生の制御機構と、BRCA2 ホモログの Rho シグナル伝達機構によるミオシン軽鎖リン酸化を介した神経軸索再生の制御機構を明らかにした。これらの内容は新規性があるだけでなく、学術的に非常に興味深い成果であるため、十分に評価できるものと考えられる。以上の理由により、申請者は博士(理学)の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。