

別紙 1-1

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 号
------	---------

氏 名 田中 洋希

論 文 題 目

セマフォリンによる *Caenorhabditis elegans* 表皮細胞での  
小胞輸送制御

論文審査担当者

主 査 名古屋大学大学院理学研究科 准教授 理学博士 高木 新

委 員 名古屋大学大学院理学研究科 教授 博士（理学）五島 剛太

委 員 名古屋大学大学院理学研究科 教授 博士（医学）日比 正彦

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

申請者はセマフォリンによる小胞輸送制御に関する研究を行った。セマフォリンシグナルは動物細胞の形態変化を制御する主要なシグナルのひとつであり、脊椎動物では神経軸索誘導や血管形成での役割が知られる。線虫 *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) では膜結合型であるセマフォリンとその受容体であるプレキシシン (PLX-1) が存在し、感覚器 ray を形成する表皮細胞の形態制御を担う。 *plx-1* 変異体では ray の位置が異常となるが、この ray 表現型は *snt-1* 遺伝子および *unc-41* 遺伝子の変異によって抑圧された。 *snt-1* がコードする SNT-1/SynaptotagminI は神経軸索末端における神経伝達物質放出および、放出後のシナプス小胞膜の細胞内への再取り込みを調節し、 *unc-41* がコードする UNC-41/Stonin2 は、後者の過程において SynaptotagminI/SNT-1 と共同して働く。 SNT-1 - UNC-41 系は神経細胞での機能が知られるが、表皮細胞での役割やセマフォリンシグナルとの関係についてはこれまで報告がない。本研究で、申請者はセマフォリンシグナルと SNT-1 - UNC-41 系の関係を遺伝学的・細胞生物学的に解析した。

申請者は、まず、セマフォリンシグナルが表皮細胞である ray 前駆細胞において小胞輸送を制御しているのかを検討した。 *plx-1* 変異体ではエンドサイトシスマーカーの顆粒数が野生型と比較して増加しており、セマフォリンシグナルがエンドサイトシスを抑制することが示唆された。また、エキソサイトシスマーカーの細胞膜への局在は、 *plx-1* 変異体では野生型より増加しており、セマフォリンシグナルがエキソサイトシスも抑制することが示唆された。次に、ray 前駆細胞内での SNT-1 の局在を検討した。野生型と比較して *plx-1* 変異体では、SNT-1 は分解経路を構成する後期エンドソームおよびリソソームでの局在が低下し、初期エンドソームとリサイクリングエンドソームでの局在が高くなっていた。また SNT-1 の細胞内での移動をライブセルイメージングによって解析したところ、野生型では *plx-1* 変異体に比べて SNT-1 の分解経路への輸送は速度が速く、移動距離も長いことが明らかとなった。セマフォリンシグナルは SNT-1 - UNC-41 系依存的なエンドサイトシスとエキソサイトシスを抑制し、このことが SNT-1 の分解経路への輸送を促進すると考えられる。

本研究によって、 *C. elegans* の SNT-1-UNC-41 系が神経細胞だけでなく表皮細胞でも機能し、細胞形態制御に関わるということが明らかになった。脊椎動物神経系では、セマフォリンシグナルがエンドサイトシスを促進することが報告されている。これに対して、本研究の結果は、セマフォリンシグナルによる SNT-1 - UNC-41 系の抑制を介した新規な細胞形態制御機構の存在を示唆するものであり、セマフォリンおよびシナプトタグミン研究において新知見を加えたと評価される。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。