

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	下野 耕平
論文題目	樹状突起サイズのスケーリング機構の研究		
(論文内容の要旨)			
<p>多くの器官のサイズは、体のサイズの変化に応じて適切に変化することが知られている。こうした器官のサイズのスケーリングの一つの様式として、個々の細胞のサイズを変更する方法がある。この細胞のサイズの制御には、Insulin/IGF signaling (IIS) and Target of Rapamycin (TOR) complex 1 (TORC1) シグナル伝達経路 (IIS/TORC1 シグナル伝達経路) が重要な役割を果たすことが知られている。しかし、神経細胞のような複雑な形態を持つ細胞が、体のサイズに応じてどのようなスケーリングを行っているか、またその分子機構は明らかになっていなかった。</p> <p>申請者は、ショウジョウバエ末梢神経系の dendritic arborization (da) neuron をモデル系として、体のサイズを変化させた時に樹状突起パターンがどのような影響を受けるかを調べた。その結果、飢餓条件下において体のサイズを小さくすると、分岐パターンを保ったまま全体が縮小したミニチュア型の樹状突起を形成することが明らかとなった。一方、IIS/TORC1 シグナル伝達経路の変異ニューロンは樹状突起サイズが小さくなるだけでなく、分岐パターンも単純化するという「成長不全表現型」を示した。従って、野生型ニューロンにおける樹状突起サイズのスケーリングには新規の分子が関与している可能性が示唆された。</p> <p>そこで遺伝学的なスクリーニングを行ったところ、体のサイズに関わらずに常にミニチュア型の樹状突起を形成する変異体を分離した。そして、進化的に保存された HSP90 のコシャペロンをコードする CHORD/morgana 遺伝子を原因遺伝子として同定した。遺伝学的、生化学的、そして樹状突起ダイナミクスの解析の結果、IIS/TORC1 シグナル伝達経路が突起の伸長と分岐の両方を制御しているのに対して、CHORD は突起の伸長のみを制御することで、形を保ったままの樹状突起サイズのスケーリングを実現していることが示唆された。さらに CHORD はこの役割を果たすにあたり、TOR を中核とする別のタンパク質複合体 TOR complex 2 (TORC2) と機能的に関連することが示された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

多細胞生物では、環境の変化や突然変異により個体のサイズが変化する際、その変化に応じて内部構造（器官や細胞）のサイズが一定の比例関係を保ちつつ変化することが知られている。これをスケーリングと総称する。しかしながら、神経細胞のような複雑な形態を持つ細胞が、体のサイズに応じてどのようなスケーリングを行っているか、またその分子機構は明らかになっていなかった。申請者は、ショウジョウバエの感覚神経をモデル系としてこの問題にアプローチした。

申請者は、飢餓条件下において体のサイズを小さくすると、分岐パターンを保ったまま全体が縮小したミニチュア型の樹状突起を形成することを発見した。また、これまで細胞サイズの制御に重要だと知られていた **Insulin/IGF signaling (IIS) and Target of Rapamycin complex 1 (TORC1)** シグナル伝達経路 (**IIS/TORC1** シグナル伝達経路) の変異ニューロンは樹状突起サイズが小さくなるだけでなく、分岐パターンも単純化するという「成長不全表現型」を示したことから、野生型ニューロンにおける樹状突起サイズのスケーリングには異なる分子が関与している可能性が示唆された。実際に申請者は、進化的に保存された **HSP90** のコシャペロンである **CHORD** が、**TOR complex 2 (TORC2)** と共に突起の伸長のみを制御することで、分岐パターンを保ったままでの樹状突起サイズのスケーリングを実現していることを明らかにした。以上の研究の過程において、申請者は分子遺伝学的、生化学的、細胞生物学的、そしてコンピューターシミュレーションを用いた複合的な解析手法を動員した。

本研究において、これまでほとんど明らかとなっていなかった樹状突起のサイズの制御について新しい概念が提唱され、分子機構の一端を明らかにしたことは重要である。本論文の全編を通して、生命科学に関する高度で幅広い研究能力と学識が示されており、論理的かつ一貫性をもって記述されている。よって博士（生命科学）の学位論文として価値あるものと認めた。

平成26年3月31日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： _____ 年 _____ 月 _____ 日