

(論文内容の要旨)

神経回路は、特異的な極性を示す神経細胞がその神経軸索を伸長し、接着により形作る複雑なシステムである。神経軸索は、様々な軸索ガイダンス分子に導かれて正確にターゲット細胞に到達し、神経回路を形成する。軸索ガイダンス分子には誘因性の分子と反発性の分子があり、semaphorin は代表的な反発性のガイダンス分子であり、受容体、plexin に結合し、反発作用を発揮する。Semaphorin ファミリーの1つ、Sema4D の受容体、Plexin-B1 は、その細胞内領域に細胞膜の伸展や神経突起伸長を促進する機能がある Ras ファミリーの1種、R-Ras に対する GAP が直接コードされており、R-Ras の活性を抑制し、反発作用を発揮する。また、この R-Ras GAP 活性発現には Rho ファミリーG 蛋白質の1つで常時活性型の Rnd1 が Plexin-B1 の細胞内領域に結合することが必須である。

Plexin は、Plexin-A、B、C、D の4つのクラスで構成されている。この中で、Plexin-A と Plexin-B はよく研究されており、共に Rnd1 が結合することにより R-Ras GAP 活性を発揮することが知られている。しかし、他の2種類のクラス、Plexin-C1 と Plexin-D1 のシグナル伝達機構はほとんど不明であった。本研究では、これらの Plexin のシグナル伝達機構を分子レベルで解析した。

Plexin-D1 は、細胞内領域に、Rnd サブファミリーの中の Rnd2 が特異的に結合し、Rnd2 結合依存的に R-Ras GAP 活性を発揮した。一方、Plexin-C1 は、Rnd の結合に依存せず、単独で R-Ras GAP 活性を発揮した。Plexin の細胞内領域には、C1 と C2 の2つの非常に良く保存された R-Ras GAP 領域があり、両者が相互作用して closed なコンフォメーションをとっており、Plexin-A、B では Rnd1 がその C1 と C2 の挟まれた領域に結合すると、会合が解離して R-Ras GAP 活性が発揮される。Plexin-D1 では Rnd2 結合によりこの会合が解離し、Plexin-C1 では最初から会合しておらず、open なコンフォメーションをとっていた。また、Plexin-C1 と Plexin-D1 が他の R-Ras サブファミリーである、TC21 と M-Ras に対し、GAP 活性を示すか検討し、Plexin-C1 と Plexin-D1 が TC21 には GAP 活性は示さないが、M-Ras に対しては GAP 活性を示すことがわかった。

以上のように、本研究において、Plexin-C1 は Rnd と無関係に、plexin-D1 は Rnd2 依存的に R-Ras GAP として働くことがわかり、R-Ras 活性の抑制が Plexin に共通の働きである一方、その制御は、plexin のサブファミリーによって異なることが明らかとなった。

(論文審査の結果の要旨)

本研究は、軸索ガイダンス分子 **semaphorin** の受容体 **plexin** のクラスの中で、**Plexin-C1** と **Plexin-D1** のシグナル伝達機構を解析し、両者は **Plexin-A**、**B** 同様に **R-Ras GAP** 活性を発揮するが、その活性発現の調節機構において異なり、**Plexin-D1** は **Rnd2** 依存的、**Plexin-C1** は **Rnd** に依存せず、**R-Ras GAP** 活性を発揮することを明らかにした研究である。このことから、**R-Ras GAP** 活性は **plexin** ファミリー全体に保存されている共通の普遍的な情報伝達機構であり、各クラスはその **R-Ras GAP** 活性の発現の調節機構において異なることが明らかとなった。

神経回路形成において、神経軸索ガイダンスは極めて重要なステップであり、軸索は様々な軸索ガイダンス分子により導かれて正確に標的細胞に投射する。現在までに軸索ガイダンス分子の様々な受容体が同定され、どのような神経細胞の軸索のガイダンスに関わるかはかなり解明されてきているが、軸索ガイダンス分子が受容体に結合し、どのような分子機構でガイダンス作用を発揮するのかはあまりよく分かっていない。本研究は、代表的な反発作用を有する **semaphorin** の受容体、**plexin** が **R-Ras GAP** という共通の情報伝達機構で反発作用を発揮し、その **R-Ras GAP** 活性の発現の調節機構において異なることを明らかにしたものであり、神経回路形成の基本的な分子機構の解明に大きく寄与するものであると考えられる。

よって、本論文は博士（生命科学）の学位論文として価値あるものと認めた。さらに、平成21年1月26日、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。