

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	ショウジョウバエ視覚系におけるシナプス可塑性と形成の制御機構
Title(English)	The mechanism of synaptic plasticity and formation in the Drosophila visual system
著者(和文)	川村ひなた
Author(English)	Hinata Kawamura
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11896号, 授与年月日:2021年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:鈴木 崇之,木村 宏,中戸川 仁,廣田 順二,増田 真二
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11896号, Conferred date:2021/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

## 論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	川村 ひなた	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	鈴木 崇之	准教授	増田 真二	准教授
	審査員	木村 宏	教授		
		中戸川 仁	准教授		
廣田 順二		准教授			

### 論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は、「ショウジョウバエ視覚系におけるシナプス可塑性と形成の制御機構」と題し、6章よりなっている。

第一章「序論」では、これまで明らかになっているシナプス可塑性およびシナプス形成に関する知見、またモデル生物としてのショウジョウバエ視神経系におけるシナプス可塑性および形成に関して分かっている具体的なメカニズムについて概説している。シナプス可塑性に関しては、これまでにショウジョウバエの視神経細胞 R8 において連続した神経活動が、活性帯構造を安定に保つ Wg シグナルを抑制することで活性帯を解体する方向に導くことがわかっているが、神経活動がどのようにして Wg シグナルを低下させているかは分かっていなかった。また、シナプス形成に関しては、新規シナプス形成分子の同定が求められていた。本研究では、新規シナプス形成分子の同定に加えて、どのようなメカニズムで神経活動依存的に Wg シグナルが低下するかを明らかにすることを目的としている。これら二つのトピックに関してこれまでの知見を概説し、本研究の目的と意義を述べている。

第二章「材料と実験方法」では、抗 Wg 抗体による免疫染色の方法および本研究で用いたハエの系統について記載している。本研究の特異性として、細胞特異的な遺伝子の発現及びタンパク質の可視化が挙げられる。これを可能にした Gal4/UAS システム、FLP/FRT システムの原理について概説している。

第三章「結果：神経活動依存的な Wg のエンドサイトーシス」では、神経活動依存的に Wg シグナルが低下するメカニズムを解明するために第二章で説明した手法と抗 Wg 抗体を用いて神経活動依存的な Wg の局在変化の解析を行なっている。解析の結果、大きく以下の4つのことが明らかとなった。1.Wg はグリア細胞から分泌される。2.神経活動依存的なエンドサイトーシスによって Wg は視神経細胞へと取り込まれる。3.Wg が取り込まれることによって活性帯の解体が始まる。4.Wg シグナルは Wg のエンドサイトーシスを抑制する。これにより、エンドサイトーシスによる Wg の取り込みと Wg シグナルの間には双安定な負のフィードバックループが存在していることが示唆された。

第四章「結果：新規シナプス形成分子の同定」では、新規シナプス形成分子の探索を行ない、結果として二つの新規シナプス形成分子 Ttz および Loaf を同定した。ttz と loaf の変異体では視神経細胞 R7 のシナプス数に減少が見られ、二重変異体ではさらなる減少が見られた。この減少は視神経細胞 R8 および R1-6 でも同様に見られたので、普遍的なシナプス形成分子であることが示唆された。また、どの細胞で ttz および loaf が発現することが R7 の正常なシナプス形成に十分であり必要であるかの検証を行なったところ、loaf が視神経細胞で必要十分であったのに対して、ttz では特定の細胞ではなく複数の細胞で発現している ttz が R7 のシナプス形成を制御していることが明らかとなった。Ttz と Loaf はともに CUB ドメインと LDLa ドメインを有しているが、ドメイン欠損体レスキューの実験から、CUB ドメインがシナプス形成に関与していることが明らかとなった。下流の探索では、R7 のシナプス形成および軸索伸長に関与している Lar-Liprin $\alpha$ -DSyd1-Trio 経路と相互作用が見られた。

第五章「考察：神経活動依存的な Wg のエンドサイトーシス」では、第三章の結果に対する考察を行なっている。Wg が神経活動依存的なエンドサイトーシスによって取り込まれる生理学的意義に関して、実験結果と先行研究から、Wg のエンドサイトーシスによって細胞外 Wg の量を減らしている可能性について論じている。

第六章「考察：新規シナプス形成分子の同定」では、第四章の結果に対する考察を行なっている。Ttz と Loaf は Lar 等の膜タンパク質と協調的に働くことで細胞内にシナプス形成シグナルを伝えていることが示唆された。

以上を要するに、本論文は神経活動依存的な Wg のエンドサイトーシスによって細胞外 Wg の量が減少し Wg シグナルが低下する、さらには Wg シグナルの低下が Wg のエンドサイトーシスを促進することである閾値に達した時点で急速に Wg シグナルが低下し活性帯の解体を引き起こすというシナプス可塑性の新たなメカニズムの存在を示唆した。また、新規シナプス形成分子 Ttz および Loaf を発見し、それぞれが Lar-Liprin $\alpha$ -DSyd1-Trio 経路と相互作用を持つことを明らかにした。このように、新しいシナプス可塑性のメカニズムを提唱し、さらには新規シナプス形成分子を同定し下流まで示唆したものであり、理学的上貢献するところが大きい。よって本論文は、博士(理学)の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。