

論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨の公表

学位規則第 8 条に基づき、論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

○氏名	松本 洋亮 (まつもと ようすけ)
○学位の種類	博士 (理学)
○授与番号	甲 第 1039 号
○授与年月日	2015 年 3 月 31 日
○学位授与の要件	本学学位規程第 18 条第 1 項 学位規則第 4 条第 1 項
○学位論文の題名	神経系における細胞骨格関連タンパク質エズリンの 機能に関する研究
○審査委員	(主査) 浅野 真司 (立命館大学薬学部教授) 藤田 典久 (立命館大学薬学部教授) 田中 秀和 (立命館大学生命科学部教授)

<論文の内容の要旨>

神経細胞は分化・発達にともなってその形態を大きく変化させる。神経細胞は最初に細胞体から神経突起を伸長させる。引き続いて、神経突起のうち的一本がさらに伸長して軸索となり、他のものは樹状突起となり、細胞に極性が生じる。そして、神経細胞は軸索、樹状突起を介して他の神経細胞とネットワークを形成して情報の入出力を行う。このように神経細胞が形態変化をおこすためには、外的な信号の入力にともなった細胞骨格系のダイナミックな変化が必要不可欠となる。

アクチン結合タンパク質であるエズリンは、ラディキシン、モエシンと共に ERM タンパク質ファミリーを形成し、アミノ末端で細胞膜に存在する受容体や接着タンパク質と、カルボキシ末端で細胞内のアクチン線維と結合する。このように ERM タンパク質が介在する形で、受容体や接着タンパク質と細胞骨格とが物理的に連結されることで、外部信号に応じた細胞骨格の構造変化が可能となる。これまでエズリンの果たす生理機能については、おもに上皮細胞を中心に検討され、神経細胞における働きについては十分な検討がなされていなかった。また、ERM タンパク質は 3 つのタンパク質が一体として取り扱われることが多く、エズリンのみを取り上げて検討することは為されていなかった。これに対して松本洋亮氏は、遺伝子改変によってエズリンの発現をゼロレベル近くまで低下させたエズリンノックダウンマウスを材料として、おもに神経細胞の初代培養系を用いた実験を行い、エズリンの神経突起の伸長や細胞骨格関連タンパク質に対する働きを明らかにした。

上記内容を踏まえて論文評価の詳細を以下に記す。

<論文審査の結果の要旨>

- (1) 成体マウスの脳では、エズリンは大脳皮質、海馬、嗅球などに発現すること。
- (2) エズリンノックダウンマウスの錐体ニューロンでは、突起の数の減少と共に先端樹上突起の長さも短くなることを見出した。
- (3) 神経細胞ではエズリンはおもに細胞体で、ラディキシン、モエシンはおもに神経突起の先端部分で発現すること。エズリンは神経細胞の発達（ステージの進行）にともなって発現が低下することを見出した。結果として、エズリン、ラディキシン、モエシンはそれぞれ神経細胞内での発現部位や発現時期が異なることを見出した。
- (4) エズリンノックダウンマウスの神経細胞を野生型マウスのもものと比較すると、神経突起の長さに変化は見られないが、一つの細胞あたりの突起の数が有意に減少することを見出した。
- (5) エズリンノックダウンマウスで特異的に神経突起の数が減少する原因として、細胞内の情報伝達に関わる低分子量 G タンパク質ファミリーである RhoA、ならびに RhoA の支配下にあるリン酸化酵素、Rho キナーゼが活性化されていること。さらに、RhoA の下流に位置するミオシン軽鎖のリン酸化が亢進し、神経突起の発生が妨げられていることを見出した。

これらの発見は、アクチン結合タンパク質であるエズリンが神経細胞の形態形成や神経ネットワークの構築に働くことを明らかにしたものであり、その分子メカニズムを解明したことと合わせて、非常に新規性が高く、大いに評価できる。

本論文の審査に関して、2015年1月30日（金）16時00分～17時00分にサイエンスコア5階会議室4において公聴会を開催した。申請者による論文内容の説明の後、審査委員は学位申請者松本洋亮に対する口頭試問を行った。各審査委員および公聴会参加者より、エズリンノックダウンマウスの作製原理および方法、神経突起の伸長に際してエズリンを活性化する因子、初代培養細胞における実験成果と動物実験における実験成果に不一致が見られる理由についてなどの質問がなされたが、いずれの質問に対しても申請者の回答は適切なものであった。よって、以上の論文審査と公聴会での口頭試問結果を踏まえ、本論文は博士の学位に値する論文であると判断した。

<試験または学力確認の結果の要旨>

本論文の主査は、本論文提出者と本学大学院生命科学研究科博士課程後期課程在学期間中に、研究指導を通じて日常的に研究討論を行ってきた。また、本論文提出後、主査および副査はそれぞれの立場から論文の内容について評価を行った。

本論文提出者は、本学学位規程第18条第1項該当者であり、論文内容および公聴会での質疑応答を通して、本論文提出者が十分な学識を有し、課程博士学位に相応しい学力を有していると確認した。

以上の諸点を総合し、本論文提出者に対し、「博士（理学 立命館大学）」の学位を授与することを適当と判断する。