

論文審査の結果の要旨

論文提出者名 永崎 暁

永崎 暁君は「Two-handed ジンクフィンガータンパク質に属する XSIP1 はツメガエルのアニマルキャップに前方神経マーカーを誘導する」の研究を行って、下記のような優れた結果を得ている。

ツメガエルの胞胚期の外胚葉は未分化な細胞の集団で、様々な誘導因子により分化を引き起こすことが知られている。なかでも TGF- $\beta$  superfamily に属するアクチピンは、外胚葉片を処理する時間と濃度に応じて腹側から背側の中胚葉組織を誘導することができる。初期発生においてアクチピンシグナルの下流において外胚葉に対して神経を誘導できる因子の存在が考えられ、彼はこのような因子の探索を試み解析を行った。

その結果、いくつもの遺伝子断片を単離していたが、その中で WISH により神経形成時に発現している遺伝子について彼は研究を行った。

この新規遺伝子の配列は mouse の *SIP1* (Smad interaction protein 1) と相同性が非常に高く、*XSIP1* と名付けられた。mouse の *SIP1* は Smad に結合するタンパク質を two-hybrid 法で探索することにより見つけられたものであり、彼の実験のアプローチ法とは異なっていた。違うアプローチからも同じ遺伝子が得られたということもこの遺伝子の重要性を高める大きな要素といえる。しかし *XSIP1* には isoform が 2 種類あり、両者の差は全アミノ酸配列中に占める割合で 98% とくに N 末端側の 30 残基に集中していた。そして、*XSIP1* の 2 つの isoform のうち、アミノ酸の N 末端が mouse の *SIP1* と相同性の高いものを *XSIP1-a*、アミノ酸 30 残基ほど違うものを *XSIP1-b* とした。

彼は *XSIP1* の発現をステージ別の RT-PCR、whole mount in situ hybridization 法 (WISH)、胚への mRNA の微量注入法を用いた解析を行った。そして、*XSIP1-a* は

1) 発現が神経形成のごく初期から神経の形成期を通して見られ、2) 正常胚の外胚葉に異所的に発現させると神経細胞の増大を引き起こし、3) アニマルキャップに対して神経マーカー遺伝子を誘導し、4) アクチビンや *chordin* によって誘導される、といった重要な結果を得た。

このように永崎君は、脊椎動物の初期発生にとって重要な現象である神経形成について、非常に大きな役割を果たす遺伝子である *XSIP1* を分離し、その解析を行い、面白い結果を導いた。新規遺伝子を分離するというのは非常に困難な仕事であり、彼はそれを自分で行っただけではなく、その遺伝子自身の働きとその他の遺伝子との関連に関しても、質、量ともに十分な研究が行われた。そのため、彼の研究は審査員全員に博士号の基準以上であると評価された。

よって本論文は博士(学術)の学位請求論文として合格と認められる。