

論文審査の結果の要旨

氏名 船越 陽子

本論文では、ショウジョウバエの翅パターン形成における新規遺伝子 *master of thickveins* の機能について述べられている。論文提出者である船越氏は本研究に於いて発生生物学における位置情報の形成機構の解明を目的として、ショウジョウバエの翅パターン形成過程をモデルシステムとして研究を行った。

船越氏は、本論文の結果の章において、4.1から4.5節にかけては *master of thickveins* (*mtv*) のクローニング、および、遺伝子の同定について述べている。ショウジョウバエの翅前後軸におけるパターン形成に関与する新規遺伝子を探索するために、エンハンサートラップラインのスクリーニングを行い、新規パターン形成遺伝子の下流にマーカー遺伝子が挿入された系統を得た。この系統から従来の方法を用いて原因遺伝子を同定、クローニングを行った。その結果、2310アミノ酸からなる巨大な核内因子をコードしていることが明らかになった。

4.6節においては、*mtv* の翅発生過程における転写制御について述べている。船越氏は、この *mtv* がショウジョウバエ翅の前後軸のパターン形成に重要な役割を果たしている Dpp 情報伝達系、Hh 情報伝達系、転写因子 En によって転写量、分布が制御されていることを示した。

続く節においては、本研究において明らかになった *mtv* の機能について述べている。4.7から4.9節にかけては、*mtv* による Dpp 受容体をコードする遺伝子である *thickveins* (*tkv*) の転写制御について述べ、そして、翅発生過程におけるこの転写制御機構の意義について考察している。船越氏は、翅の前駆組織である成虫原基に於いて *tkv* の転写が *mtv* によって抑制を受けていること、そして、そのことによって *tkv* の場所的な分布制御が行われていることを示した。また、Hh 情報伝達系や En による *tkv* の転写制御機構との遺伝学的な上下関係を明らかにすることで、*mtv* は翅前後軸のパターン形成の重要な遺伝子の下流にあり、それらの情報を統合して *tkv* の転写レベルを制御していることが明らかになった。すなわち、En に始まる翅前後軸のパターン形成過程において En や Hh といった上流の遺伝子は *mtv* を経由して下流の Dpp モルフォゲン情報勾配を決定しているということになる。

4.10節では *mtv* による翅前後軸のコンパートメント境界の親和性の制御の可能性について追求している。船越氏は、*mtv* の変異クローンを作製したところ、そのクローン内部、あるいはその周囲において細胞の挙動が乱されることがあった。そして、その際に通常は直線状になっているコンパートメントの境界線が乱されている現象が見いだされた。コンパートメント境界の直線性はコンパートメントごとの親和性の違いによるものと考えられている。そのことより、*mtv* がコンパートメントの境界における親和性の制御機構に関与していることが示唆された。また、この機構は、今までに明らかになって

いるHh情報伝達系によるものとは平行、あるいは独立な経路であることも示唆された。この、コンパートメント間における親和性の違い、あるいはその制御機構に関しては未だ明らかになっていない点が多いのであるが、今後の*mtv*による制御機構の研究は、それらの未解明な点を明らかにする手がかりを与えるものと考えられる。

4.11節においては、Hh情報伝達系における*mtv*の役割について論じている。船越氏は、*mtv*の変異クローン内においてHh情報伝達系のトランスデューサーであるCiの各フォームの分布が乱されていることを見いだした。また、*fu*の変異と遺伝学的に相互作用をする事を見いだした。Hh情報伝達系には、例えば、活性化型Ciがどのようなものであるのかといった、未解明な点がまだ数多く残されており、この*mtv*による新しいHh情報伝達系の制御機構の解明は、今後のHh情報伝達系の研究に新しい鍵となるものと考えられる。

最後に、4.12節において、*mtv*の翅脈形成過程への関与の可能性について追求している。船越氏は*mtv*の変異クローン内において異所的に翅脈の組織が形成されること、翅脈の分化に関与する遺伝子が脱抑制を受けて転写されるようになること、そして、翅脈の組織の誘導に重要なEGF情報伝達系が活性化を受けていることが明らかになった。

このように、船越氏は本論文において新規遺伝子である*mtv*がショウジョウバエの翅前後軸の位置情報決定機構全般に於いて重要な役割を果たしていることを示しており、本論文は学位論文としてふさわしいものであると認められる。

なお、本研究のうち、*mtv*による*tkv*の転写制御機構の解明に関する研究は東京大学分子細胞生物学研究所の南真樹氏、多羽田哲也氏との共同研究であるが、船越氏がほぼ全ての実験及び解析を行ったものである。そのため、本論文への船越氏の寄与が十分であると認められる。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。