

論文審査の結果の要旨

氏名 花澤桃世

本論文は3章よりなり、第1章は生殖細胞形成に関わる遺伝子群の検索について、第2章、第3章ではこの検索により得られた遺伝子のうち、eIF-5A 相同遺伝子 *iff-1*, *iff-2* (第2章)、ATP 合成酵素 b 鎖相同遺伝子 *asb-1*, *asb-2* (第3章) の機能解析について述べられている。

論文提出者は第1章において、生殖腺に減数分裂期の生殖細胞を多く含む突然変異体から分離した mRNA と生殖腺をほとんど持たない突然変異体から分離した mRNA を用いて cDNA サブトラクションを行ない、さらに線虫 EST プロジェクトから得られた high-density grid フィルターを用いることにより、生殖腺に特異的に発現する遺伝子を多数同定している。さらに、このうちの 168 の遺伝子について、順次 RNA 干渉法を用いた生体内機能破壊を行ない、生殖に必須な 15 遺伝子を同定している。これらの遺伝子の機能破壊により生じる表現型について詳しく解析し、それぞれの遺伝子が生殖細胞形成のどのような過程に必要であるかを推定している。

第2章においては、これら生殖必須遺伝子のうち、eIF-5A 相同遺伝子について解析を行なっている。線虫ゲノム上に存在する2つの eIF-5A 相同遺伝子のうち *iff-1* は生殖腺特異的に発現し、その機能阻害により不撻となる。*iff-2* は体細胞に発現し、その機能阻害により幼虫期での成長遅延が起こる。遺伝学的解析により、*iff-1* の機能阻害により生殖細胞の増殖のステップに欠損が生じることが示された。eIF-5A は mRNA の核外輸送や安定性などを制御することが示唆されている。線虫 *iff-1* の機能阻害により、生殖腺において全 RNA の核内外の分布には顕著な影響を生じなかったが、生殖腺の mRNA 制御に関わることが示唆されている P 顆粒の構成タンパク質 PGL-1 の局在が乱れることが観察され、P 顆粒との機能的な関係が示唆された。

第3章においては、第1章のスクリーニングで同定された ATP 合成酵素 b 鎖相同遺伝子 *asb-1* とその相同遺伝子 *asb-2* について解析を行なっている。*asb-1* は生殖腺特異的に発現し、その機能阻害により減数分裂がパキテン期で停止するため不撻となる。*asb-2* は体細胞に発現し、その機能阻害により幼虫期での成長遅延が起こる。ATP 合成酵素の他のサブユニットの機能阻害を行なうと、多くは幼虫致死となったが2つ存在する g 鎖相同遺伝子のうち一方の機能阻害により *asb-1* と同様のパキテン期停止が見られた。*asb-1* の機能阻害によるパキテン期での停止と生殖細胞の細胞死の欠損は ras-MAPK 経路の変異体の表現型と類似していた。さらに線虫の ras をコードする *let-60* の活性化型変異により *asb-1* 機能阻害による欠損が部分的に抑圧されたことから、ATP 合成酵素の少なくとも b 鎖と g 鎖が ras-MAPK 経路の働くパキテン期進行のステップに必要であることが示された。

上記のとおり、論文提出者は線虫の生殖腺機能に関わる遺伝子について、第1章において広範に検索と機能解析を行ない、第2章、第3章においてはより個別の問題に取り組んだ解析を行なっており、学位論文として十分な内容であると判断された。

なお、本論文第1章は、餅井真、上野直人、小原雄治、飯野雄一との共同研究であるが、論文提出者が主体となって研究を行なったものであり、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士(理学)の学位を授与できると認める。