

論文審査の結果の要旨

氏名 細野千恵

本論文では、ショウジョウバエの内臓性中胚葉パラセグメント形成機構とその胚葉分化における役割を、明確な章分けをすることなく論ぜられている。物理的に明確に境界が生じる、ショウジョウバエの体節については、その分節化の分子・遺伝子機構が既に詳しく調べられている。しかし、腸のように物理的分節構造のはっきりしない組織の形成機構はよく分かっていなかった。本申請者は、腸の表面に連続して分布し、内臓性中胚葉 (VM) の由来物である、内臓筋の形成が分節的に起こること (当該セグメントを VM-PS という) を見出し、また、そこでの様々な遺伝子の分節的発現が、中胚葉あるいは外胚葉組織の形成・誘導において重要であることを示した。

本研究では、最初、VM-PS で一定の間隔で繰り返し発現している遺伝子 (周期的発現遺伝子) として、5つの遺伝子、hedgehog, tinman, bagpipe, connectin, branchless を特定し、VM-PS の内部構造とその形成機構を抗体を用いた2重染色技術を駆使して検討した。その結果、腹部の VM-PS は、これらの周期的発現遺伝子の発現の違いから6個の小領域に細分されることを見出した。

次に、hedgehog, wingless の、null 変異株、温度感受性変異を用い、どの発生時期の、外胚葉性 hedgehog, wingless シグナルが、VM-PS 細分化シグナルとしての活性を持っているか調べた。その結果、VM が外胚葉から離れ内部に落ち込んでいく直前の stage 10-11 に外胚葉から分泌されるシグナル分子が、必要かつ十分であることが判明した。この時期には、VM-PS セグメントは、外胚葉の位置情報を直接写像したような分節構造を持つ中胚葉の各分節の前半分の背中側半分から由来した細胞群が、前部側を外胚葉に固着したまま、後部に移動し、相互に融合して VM を形成する時期と一致している。この様なダイナミックな細胞の移動を伴うため、VM-PS での周期的発現遺伝子の発現の、外胚葉由来の hedgehog および wingless シグナルによる initiation は、極めて複雑となり、実際遺伝子毎に異なるシグナリング効果に依拠していることが分かった。特に VM での hedgehog の発現は、外胚葉の hedgehog と wingless の両方により正に制御されており、branchless

の発現は、異なった時期の異なった外胚葉のパラセグメント境界からの wingless シグナルによる制御を受けていた。

VM での hedgehog の発現は stage 11 以降に起こり、VM での patched の発現を誘発する。また VM での hedgehog の発現 (VM hedgehog) および connectin の発現維持には、VM hedgehog が必須であった。VM hedgehog は、また発生後期に胃囊(gastric caecum) の形成にも関与することが示された。分子遺伝学的研究の結果、胃囊の形成には、VM hedgehog シグナルと、主として外胚葉由来と思われる hedgehog シグナルの共同作業が必須であり、その両者が機能欠損すると胃囊形成が完全に抑圧された。VM hedgehog のみの欠損は、短い胃囊の形成を惹起した。胃囊形成に必要な hedgehog シグナルの下流では、同様の変異体表現型を示す、別のモルフォゲン、decapentaplegic (dpp), vein の発現が起こっていた。

VM での周期的発現遺伝子、branchless の発現は、VM への気管支 (外胚葉性組織) の伸長に必須であるが、それが chemoattractant であるかどうかは、不明であった。本申請者は、branchless の VM での異所発現、wingless シグナルの温度変異株による、branchless の活性除去などにより、気管支の伸長を調べた。その結果、branchless の発現領域の変化に伴い気管支の異所的伸長や bifurcation が変化することを始めて証明した。この発見は、また、外胚葉が、一方的に中胚様細胞の運命を決めるだけでなく、中胚様細胞もある場合には、外胚葉の細胞運命形成に関わっている事を示している。

本論文は、松田 亮、高井良 克己、西郷 薫との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。従って、博士 (理学) の学位を授与できると認める。