

論文審査の結果の要旨

氏名 日比野 拓

本論文は3章より構成されている。第1章では脊索動物の左右非対称性確立分子経路の中で、もっとも下流で働くことが知られている遺伝子 *Pitx 2* のオルソログ遺伝子をウニとヒトデからそれぞれ単離し、発現パターンを調べた。ウニ、ヒトデともに *Pitx* は幼生の右側体腔嚢と右側外胚葉に発現し、著しい左右非対称な発現を示した。この発現パターンから、

Pitx が後口動物全体に渡って左右非対称性確立に関与していることが示唆された。一方、脊索動物の左側で発現する *Pitx* が棘皮動物では右側で発現していることにより、二つの動物門で左右軸が逆転していることが考えられた。

これまで棘皮動物と脊索動物は近縁な動物門であると考えられてはいるものの、両者間の形態差があまりに大きいことにより、比較生物学的知見は乏しかった。この第1章の研究成果は、棘皮動物と脊索動物が著しい形態差を示すにも関わらず、形態形成に関わる分子メカニズムの少なくとも一部を共有することを示したことは重要である。また分子メカニズムの相同性に基づき、体軸の逆転という進化の重要な問題に取り組む手がかりを与えたことは高く評価される。

第2章では、脊索動物で知られている H^+ , K^+ , Ca^{2+} イオンの非対称局在による下流遺伝子の非対称発現のコントロールが、棘皮動物ウニの初期胚においても働いているかを調べた。 H^+ , K^+ イオン輸送装置 HK-ATPase の阻害剤と Ca^{2+} イオン濃度上昇剤を、時間を区切って投与し、非対称発現をする *HpNot*, *HpFoxFQ-like* の発現に対するかく乱効果を調べた。この結果から、ウニと脊椎動物で HK-ATPase を用いたイオン流動、また Ca^{2+} の濃度勾配による共通の非対称性確立メカニズムが機能していることが示唆された。

この第2章ではウニの左右非対称性形成に関わると思われる遺伝子の非対称な発現を支配する上流の分子機構を解析し、脊索動物同様イオンの非対称な局在が重要な役割を果たしていることを示す結果を得、脊索動物、棘皮動物の左右非対称性確立機構の共通性を更に明らかにした点が評価される。HK-ATPase が実際ウニのゲノム中に存在し、初期胚において非対称な局在をしているのかどうかについては今後の課題になると思うが、今回の結果は棘皮動物の非対称な形態形成にどのようなメカニズムが働いているのかという壮大な問題に関する最初のステップとして意義深い研究であり、またこの研究を通して棘皮動物の非対称性

の研究が今後発展していくことが期待できる。

第3章では脊索動物の共通祖先において、口が背腹の反対の位置に置き換わることによって背腹軸の逆転が起こったという仮説を分子生物学的手法を用いて検証した。棘皮動物と脊索動物との間で *Pitx*, *Not*, *Bra* の口陥での発現の保存性を調べた。これらの結果から脊索動物の共通祖先で *Bra*, *Not* などを用いて形成される口が失なわれ、*Pitx* を用いて形成される口が新たに獲得されたことが示唆された。

200年以上も前から節足動物と脊椎動物の間で背腹軸が逆転しているのではないかという議論が続いている。第3章の結果は分子生物学的な解析によりこの仮説をサポートする知見を与えた点で高く評価できる。また第1章で見出した脊索動物と棘皮動物の間の左右軸の逆転も、実は背腹軸の逆転によることを明らかにした点は、後口動物の基本的な体制の進化の理解に極めて大きな貢献をしている。

日比野拓君は当初、現存の棘皮動物の中でもっとも原始的なウミユリを用いて研究を行ってきた。ウミユリの発生を世界で初めて観察し、ウミユリの幼生形態は繊毛帯をもつオーリクラリア型であることを明らかにし、この結果は *Nature* 誌に発表された。棘皮動物の中で原始的なウミユリもまた左側体腔囊から成体を形成するという左右非対称性を示すことから、棘皮動物の左右非対称性のメカニズムに関する研究へと移行し、またこの結果から左右相称動物の体軸の関連性についての議論を本論文で発表した。このようにひとつの動物や動物門にとどまらず、動物門を超えた大きな進化のメカニズムに関して研究を進めていったチャレンジ精神は評価に値するものである。伝統的な比較生物学は類似した形態を比較することにより、進化の道筋を研究するものであった。一方、本研究では大きく多様化した形態であっても、その形態の根本をつかさどる分子メカニズムには共通性が存在することを示している点はたいへん優れた成果である。この研究をもとに、棘皮動物の中に潜む脊索動物と共通のメカニズムが今後も発見され、われわれヒトを含む脊索動物の形態形成がどのような進化の道筋をたどってきたのかが明らかになることが期待できる。

なお、本論文の第3章は原田淑人、美濃川拓哉、野中勝、雨宮昭南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あり、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

以上から論文提出者は専攻分野について独創的な研究活動を行い、またはその他の高度に専門的な業務に従事するのに必要な研究能力を有すると認められ、博士（理学）の学位を授与できると認める。