

# 論文審査の結果の要旨

氏名 田尻 怜子

本論文は5章からなる。第1章はイントロダクションであり、器官形成における区画化の意義とその過程に関する先行研究の成果が概説され、更に、区画化の機構とその下流の過程における未説明の問題が提起されている。第2章は実験方法の説明である。第3-5章は結果、考察、結論であり、補遺および引用文献はそれらの後に示されている。

ショウジョウバエ肢原基は成虫肢の分節に対応する区画に分割される。特に先端の付節領域（第1-5付節(Ta1-5)と先付節(Pt)）についてはホメオボックス遺伝子 *aristaless (al)*, *clawless (cll)*, *BarH1/2 (Bar)*, *apterous (ap)*などにコードされる転写因子群による区画化の機構が詳しく解析されている。結果の前半では、付節領域で分節特異的に発現する遺伝子を網羅的に同定するためのマイクロアレイ解析と、大規模な *in situ* ハイブリダイゼーションによるその検証の結果を述べている。このマイクロアレイ解析により分節特異的に発現する遺伝子の候補として約1000が選定され、更に大規模な *in situ* ハイブリダイゼーション(ISH)により約100遺伝子の分節特異的発現が確かめられた。ISHの結果と照合することで、マイクロアレイ解析の結果の妥当性が確認された。ISHの結果を考慮することで、分節特異的に発現する遺伝子の総数は数百と見積もられ、さらにその圧倒的多数が最先端の3つの分節 Pt, Ta5, Ta4のいずれかで特異的に発現するあるいはしないものであることが示唆された。

肢の最先端3分節特異的遺伝子の中の一つとして bHLH-PAS 型転写因子をコードする *trachealess(trh)* 遺伝子を見いだした。*trh* の機能解析の結果が、結果の後半で述べられている。*trh* は Pt と Ta5 に対応する領域で発現する。これらの領域の正確な区画化には Pt を決定するホメオボックス遺伝子群 *aristaless (al)*, *clawless (cll)* と Ta5 を決定する *BarH1/2(Bar)* ホメオボックス遺伝子対の間の相互抑制及び Ta5 における *Bar* の自己誘導が重要であることが知られていたが、*trh* は Pt では *al*, *cll* と協調することで *Bar* の完全な抑制に必須の役割を果たし、逆に Ta5 では *Bar* の自己誘導を促進した。このように、既知の因子とは異なり *al*, *cll* 或いは *Bar* を補助する形で *Bar* の発現を Pt では負に、逆に Ta5 では正に制御する *trh* の機能が、これらの領域の正確な決定に不可欠であることが示された。

組織が区画化された後に各区画で特異的に働く遺伝子の実像は今までほとんど知られていなかった。しかし、本研究では、区画特異的に発現する遺伝子の網羅的探索により多数の候補が同定された。また、これまで付節(Ta)は全て均等な繰り返し構造として形成されると考えられていたが、本研究では Ta4,5 が発現プロファイル上著しい

特異性を有することが見出された。これらの新たな発見は、成虫肢形成の最終過程の遺伝子レベルでの解析の基礎になるとともに、昆虫の進化発生学にも重要な示唆を与えるものと期待される。また、Pt, Ta5 領域は従来 *al*, *cII*, *Bar* の間の単純な発現制御によって決定されると考えられてきた。しかし、本研究により両方の領域で発現する *trh* が *al*, *cII* 或いは *Bar* 自身と協調して *Bar* の発現を各領域で逆向きに制御することがその正確な区画化に必須であることが示された。このような様式で区画化に関与する因子はこれまで知られておらず、本研究は区画化の過程について新たに重要な機構を提示したと言える。

なお、本論文は辻拓也・上田龍・西郷薫・小嶋徹也との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及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。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。