

論文審査の結果の要旨

氏名 那須 信

本論文は4章からなり、第1章はイントロダクションであり、研究の目的と背景が述べられている。第2章は本研究でもちいた材料と方法が詳述されている。第3章は本研究によって得られた結果が、第4章では結果の考察が述べられている。

脳神経系で特異的な発現がみられる転写調節因子 *Brn-2* 遺伝子がコードするタンパク質のアミノ酸配列を脊椎動物内で比較すると、羊膜類ではいくつかの種類の単一アミノ酸反復配列を複数有しているのに対し、両生類・魚類の下等脊椎動物では、これらの単一アミノ酸反復配列のほとんどを欠いていることが知られている。例えば哺乳類では、それぞれグリシン、グルタミン、プロリンからなる3つの単一アミノ酸反復配列を有しているが、両生類・魚類ではそれらをすべて欠いている。*Brn-2* の発現は、胎生初期には神経上皮に広く見られるが、やがて脳の発生・分化の進行とともに、大脳新皮質、視床下部、小脳などに限局するようになる。本論文では、哺乳類の *Brn-2* 転写因子に固有な機能を探るため、哺乳類を特徴づける3つの単一アミノ酸反復配列のみを完全に欠失させた変異型マウス (*Brn-2* Δ *GQP* ノックインマウス) を作出し、そこで生じた変化を解析している。

単一アミノ酸反復配列を欠失した変異型マウスはヘテロ変異型、ホモ変異型ともに、正常に発育し、寿命、妊性も、野生型と同等であった。また、脳組織の組織学的観察からも異常は観察されなかった。さらに、*Brn-2* およびその下流遺伝子 *Oxytocin* や *AADC* 遺伝子の転写産物量を real-time PCR 法を用いて定量解析を行っているが、遺伝子型による発現量の違いは見られなかった。これらの結果により、*Brn-2* の単一アミノ酸反復配列を欠失させても、その基本的な機能には影響を及ぼさないことを示した。しかし、出生した仔マウスの離乳までの生存率は母マウスの遺伝子型 (+/+、野性型; Δ /+, ヘテロ変異型; Δ / Δ 、ホモ変異型) に強い影響を受けていること、そして、*Brn-2* Δ *GQP* アレルの数の増加に比例して、すなわち、ホモ変異型の雌を母とする仔マウスの生存率はヘテロ変異型の雌を母とする仔マウスの生存率よりも低いことを、統計的学に有意な差をもって示した。

次に、仔育て行動の異常に関与している遺伝子を探るためマイクロアレイ解析により発現遺伝子の変化を調べ、47の候補遺伝子を得ている。Clustering Affinity Search Technique を用いて変動傾向の似た遺伝子同士をクラスター化し、これら遺伝子の発現変動の傾向を

分類している。なお、UniGene、SymAtlas、GENSAT、FANTOM データベースの検索から、候補遺伝子の95%は脳で発現しているものであった。

以上、本研究は脳で特異的に発現している転写因子 *Brn-2* において、哺乳類に固有な *Brn-2* の構造体である単一アミノ酸リピートだけを欠失させた場合、哺乳類を特徴づける形質として知られる子育て行動に異常をもたらすことを示したものであり、学問的意義は非常に高い。なお、本論文は植田信太郎、吉田進昭、片岡由紀、佐藤充治、市瀬広武、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。

よって、博士（理学）の学位を授与できると認める。