

本論文は、イントロダクション、材料と方法、結果、考察、結論の 5 章からなる。第 3 章は 3 部構成で、I では胸部の剛毛形成とホメオティック遺伝子 (*Hox* 遺伝子) 機能との関連、II では *distal antenna (dan)* 及び *distal antenna-related (danr)* の同定、機能解析、および *Dan*・*Danr* タンパク質と DNA の相互作用について、III では *spineless* 変異とスプライシング関連遺伝子との遺伝学的関係が述べられている。多くの多細胞生物は、前後軸に沿って形態が多様化しているが、本研究では *spineless (ss)* 遺伝子に着目し、その上流および下流を調べる事で、ショウジョウバエの付属肢や関連胸部体節の特異性決定機構について解析している。

前後軸に沿った各領域の形態的特徴は、それぞれの領域で発現する *Hox* 遺伝子により、デフォルトの形態が修飾する事で形成される。*Hox* 遺伝子がある領域に特異的な形態的特徴を制御する機構についてはこれまでよく研究されてきたが、複数の領域に共通する形態的特徴は、*Hox* 遺伝子とは無関係なデフォルトの形態だと暗黙のうちに考えられてきたため、その *Hox* 遺伝子との関わりや、異なる *Hox* 遺伝子が同じ形態的特徴を制御する機構については見過ごされてきた。ショウジョウバエの第一胸部体節 (T1)、第二胸部体節 (T2)、第三胸部体節 (T3) では、それぞれ *Sex combs reduced (Scr)*、*Antennapedia (Antp)*、*Ultrabithorax (Ubx)* といった異なる *Hox* 遺伝子が発現して各体節の特異性を決定している。T2 特有の構造である *sternopleural bristle (SB)* の形成は、T1 では *Scr* により、T3 では *Ubx* により抑制されているが、その分子機構は不明であった。論文申請者はまず、*ss* が SB の *proneural cluster* における *achaete (ac)* の発現誘導・維持に必要な事、また同じく SB 形成に必要なホメオボックス遺伝子 *aristaless (al)* の発現境界を決定する事で *ac* の発現領域を限定している事を明らかにした。更に *Scr* や *Ubx* と *ss* との関係を調べた結果、T1 では *Scr* が *ss* の発現を抑制する事により SB 形成を抑制しているが、T3 では *Ubx* は *ss* の発現と無関係に SB 形成を抑制している事が分かった。この事は、SB が無いという同じ形態的特徴を作り出すために *Scr* と *Ubx* は別々の機構で働いている事を示すと共に、T1 と T3 で SB が形成されないのは、これらの遺伝子によって T1 と T3 が単にデフォルトの形態に戻されているわけではない事を示している。本研究の結果は、*Hox* 遺伝子は特定の領域に特異的な形態的特徴を制御しているだけでなく、進化の過程で別々に機能を獲得しながらも、複数の領域に共通する特徴を制御している場合がある事を示すものであり、今まで見過ごされてきた問題に対して重要な知見を与えるものである。

ss の下流で触角の特異性決定に関与する遺伝子の探索から、機能的に互いに冗長な *dan* 及び *danr* の 2 つの psq ドメイン・タンパク質をコードする遺伝子を見出した。両遺伝子共

に *ss* により正に発現制御され、触角の特異性を決定していた。更に、Dan/Danr タンパク質を単離し、その生化学的特性を調べた結果、多量体を形成する事により DNA 上の複数の結合配列を同時に認識する性質が明らかとなった。この事は、Dan/Danr が、クロマチン上の複数の結合配列を同時に認識して遺伝子制御をする転写制御因子のクラスに属する事を強く示唆している。

論文提出者が新規に獲得した、*ss* の触角特異的な変異体 *ss^{ΔM}* では、mRNA の発現は正常であるが、Ss タンパク質の量が触角特異的に著しく低下しているという事を見出した。更に、*ss^{ΔM}* 変異体に特異的な抑制変異体 *Su(ss^{ΔM})* も見出し、これが U5snRNP 構成因子をコードする *prp8* の変異体である事も明らかにした。また、他のスプライシング関連遺伝子の変異によっても *ss^{ΔM}* の表現型が抑制又は増強される事も分かった。この事から、触角の特異性決定には遺伝子の転写制御だけでなく、スプライシングや翻訳といった転写後制御も重要である事が示唆される。

以上、本研究では *ss* を中心に、ショウジョウバエ付属肢や関連胸部体節の特異性決定機構について調べたが、ここで得られた知見は新規なもので、発生分化の分子機構の理解に重要な寄与するものと考えられる。

本研究は、西郷薫、小嶋徹也との共同研究であるが、論文提出者が主体的に行ったものであり、論文提出者の寄与が十分であると判断する。従って、博士（理学）の学位に値すると認める。