

論文審査の結果の要旨

氏名 山口 淳一

本論文は、3章から成り、第1章はカイコの幼虫斑紋形成異常の突然変異体である褐円の原因遺伝子 *wnt1* の同定について、第2章は鱗翅目の幼虫の真皮細胞において *wnt1* が斑紋形成に果たしている役割とその一般性について、第3章では、原因遺伝子の同定によって古くから知られている遺伝形質間の相互作用という現象の分子レベルのメカニズムを明らかにできる可能性について述べられている。

自然界の生物の巧みな環境適応能力や外見の多様性の獲得は、ゲノム上の突然変異により出現し受け継がれてきたものであると考えられ、そのメカニズムの解明は種の進化を考える上で根源的なテーマであるが、具体的な研究テーマとして適切な生物種や生命現象を選択することは難しい。現存する研究成果の多くは、既に多様性を獲得した種の形質に着目し、特定の候補遺伝子を調べる Forward Genetics によるものであり、既知の遺伝子の新たな機能や種間の保存性を明らかにするには十分であるが、多様性の獲得の原因となるゲノム上の変異と、その結果である新奇の遺伝形質とを結びつけるには不十分な手法である。

本論文では、自然突然変異によって新奇の幼虫斑紋が出現したことが知られているカイコの突然変異体褐円に着目し、古典的な解析手法であるが、ゲノム上に存在する形質の責任領域を確実に絞り込むことが可能な連鎖解析に基づいたポジショナルクローニングによる原因遺伝子の同定を試みた。その結果、ゲノム上のわずか 34 kbp の領域内に生じた突然変異が、新奇の斑紋形成の原因になっていることを証明した。この領域は、広範な生物種間で保存されている遺伝子、*wnt1* の表皮特異的な cis エレメント (転写調節領域) を含んでいることが示唆され、*wnt1* が body plan 以外にもカイコにおいて幼虫斑紋の形成に重要な役割を担っていることを初めて明らかにした。さらに、カイコの祖先であるクワコ、カイコと同じ鱗翅目に属するが系統的に離れているキアゲハについても、表皮での *wnt1* の発現と特徴的な斑紋との関係を調べたところ、両者ともに強い相関が示されたことから、ここで明らかになった斑紋形成に関与する *wnt1* の新たな機能的側面は、カイコのみならず鱗翅目の幼虫全般で保存されている機能である可能性が示唆された。

カイコの突然変異体は古くから遺伝学および形態学的な研究が行われ、異なる形質を持つ突然変異体同士の交配によってさらに多様な形質が出現する現象が報告されている。褐円と相互作用を示す突然変異体コブは、細胞の局所的な異常増殖によって特定の体節がコブ状に隆起する形質であるが、この変異体についても褐円と同様の解析を行い、原因遺伝子の特定を試みた。褐円とは異なり、コブのゲノム上の責任領域は組み替えがおこりにくい領域であったために、連鎖解析によって一遺伝子に特定することはできなかったが、原因遺伝子の候補として 20 遺伝子に絞り込むことに成功した。褐円の原因遺伝子として同定された *wnt1* は、Wnt シグナル伝達系を活性化させて細胞増殖を誘導することが知られているが、褐円とコブを交配した F1 個体で褐円の斑紋部が全てコブ状に隆

起するという現象は、Wnt シグナルが局所的に活性化された領域のみで細胞が異常増殖を起こした結果であると考えられ、褐円の解析から明らかになった幼虫斑紋形成に関与する表皮での局所的な *wnt1* の発現も、細胞増殖を誘導する保存された機能を有していることが示唆された。

本論文によって、鱗翅目の幼虫表皮において、機能的に保存性の高いことで知られている Wnt シグナルが、新奇の斑紋の出現および、外形の多様化に寄与しているという新たな知見が提示され、このことは、生物が進化の過程で著しい外見的な多様性を獲得してきたメカニズムを明らかにする上での重要な貢献であったと考える。

なお、本論文第 1 章および第 3 章に述べた連鎖解析によるポジショナルクローニングは、農業生物資源研究所、山本公子氏、三田和英氏、九州大学、伴野豊氏との共同研究であるが、本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。

したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。