

本論文は4章からなる。

## 1章 序

1章1節-2節は本論文の研究対象であるショウジョウバエ視覚中枢の構造についての紹介がなされている。1章3節-5節では *fat* (*ft*) 遺伝子ならびに下流の Hippo 経路の説明とその視覚中枢における機能解析へと至る経緯が述べられている。1章6節では EGFR/Ras シグナルによる NB (神経芽細胞) 分化誘導機構が説明され、1章7節では申請者の研究目的が示されている。

## 2章 材料及び方法

2章1節では論文に記載された実験に用いられたショウジョウバエ系統の説明が、2章2節-5節では抗体染色、*in situ* ハイブリダイゼーション、モザイク解析および統計解析に関して、それぞれの手法の説明がなされている。

## 3章 結果

### 3章1節-4節

申請者はまず、カドヘリンタンパク質をコードする *ft* の mRNA が幼虫期視覚中枢の NE (神経上皮) 細胞で特異的に発現し、*ft* 変異体では視覚中枢の正常な増殖・分化・パターン形成が阻害されることを述べ、さらに Ft および下流の Hippo 経路構成因子の機能変異が NE 細胞から NB への分化の進行に影響を与えることを報告した。すなわち、申請者は Fat/Hippo 経路が NB 分化シグナルの正常な進行に必要であることを示した。

### 3章5節-6節

*ft* 変異体クローンを誘導すると変異体領域中で NB 分化誘導に必須である EGFR/Ras シグナルの進行が阻害された。そして *ft* 変異体領域で EGFR/Ras シグナルを活性化することにより異所的な NB 分化を誘導することができた。この時、恒常活性型 Ras による非常に強い分化誘導能が見られたが、Rhomboid (Rho) による誘導能は恒常活性型 Ras に比べると弱いものであった。Rho は EGFR シグナルのリガンドを成熟させ活性型にする機能を持つ蛋白質である。活性型リガンドは細胞膜上を伝播すると考えられる。以上の結果から、申請者は Fat/Hippo 経路が EGFR シグナルのリガンドの伝播制御に関与する可能性を論じている。

### 3章7節

これに加えて、NB 分化を制御する JAK/STAT 経路との相互作用を調べ、*ft* 遺伝子経路は JAK/STAT 経路と並行して機能することを明らかにした。

### 3章8節-9節

さらに、Fat/Hippo 経路の変異体モザイクの NE 領域の形態観察から、本経路が NB 分化制御とは独立に NE の構造の安定性に寄与することを示した。

### 3章10節-11節

Ft のリガンド候補である Dachshous (Ds) は幼虫期視覚中枢で発現しているものの、そのパターンは視覚中枢後方に偏っている。ds 機能欠失変異体では領域特異的な NB 分化遅延が観察された。そしてトランスジーンを用いた表現型復帰実験から、幼虫期視覚中枢では Ds の細胞外ドメインが重要であることが示された。また、ds 遺伝子変異による視覚中枢の表現型の異常は ft の活性型の強制発現によって抑圧された。これらの結果から、Ds は視覚中枢の後方領域特異的に NB 分化を制御していることが示された。

### 3章12節-13節

さらに、視覚中枢における ds の発現は Wg/Dpp シグナル (オーガナイザー活性) によって正の制御を受けている。また Wg/Dpp シグナルはおそらく ds とは独立の経路によって NB 分化を抑制していることが示された。

## 4章 考察

4章は3章の結果に対する考察であり、4章1節-4節では Fat/Hippo 経路による EGFR/Ras シグナルの伝播制御モデルについて論じられている。4章5節では Fat/Hippo 経路による NE の構造的安定性維持と NB の分化制御機構との関係性を論じている。4章6節-8節では視覚中枢後方で働く Ds および Wg/Dpp シグナルと Ft との関係性を論じている。そして、4章9節では他の生物種における Ft ホモログの研究展開の可能性が示されている。

以上の結果は、Fat/Hippo 経路が幼虫期視覚中枢の神経細胞分化シグナル、特に EGFR/Ras シグナルの適切な伝播を保証していること、そして Ds の発現制御を介した Wg/Dpp シグナルと Fat/Hippo 経路による協調的な視覚中枢領域の発生および分化制御機構が存在することを新たに示している。

理論、実験の組み立ては十分高い水準にあり、実験結果は明快なデータによって示されている。本論文の成果は、発生期における神経前駆細胞からの神経分化制御機構の解明、Fat/Hippo 経路による EGFR/Ras シグナルの伝播制御についての研究に資するところが大きい。

なお本論文は田井美也子氏、佐藤純博士、八杉徹雄博士、多羽田哲也博士との共同研究であるが、論文提出者が主体となって解析を行ったもので、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。