

論文審査の結果の要旨

氏名 多田野寛人

近年、タンパク質をコードしない非翻訳性 RNA (non-coding RNA; ncRNA) が様々な生命現象において重要な役割を担うことが報告されている。ncRNA には、miRNA や piRNA などの、主に翻訳制御に関わる短鎖 RNA の他に、200 塩基以上の長鎖 RNA が存在する。後者については遺伝子量補償に関わる Xist RNA や核内構造体の維持に関わる NEAT1RNA 等、一部の機能が明らかにされている。一方で高等生物ほど、ゲノム全体に占める非翻訳性 DNA 領域の割合が増えることから、高等生物の体制の複雑化と ncRNA の多様性との関連も指摘されてきたが、長鎖 ncRNA が高等生物の種固有な形質発現に関わるとの事例はこれまでに報告がない。

論文提出者は修士課程の研究において、社会性昆虫であるセイヨウミツバチの社会性行動を規定する分子・神経的基盤に関心をもち、働き蜂の育児から採餌への分業に伴い、脳で発現減少する新規 ncRNA 遺伝子 *Nb-1* (*Nurse bee brain selective gene-1*) を同定した。*Nb-1* RNA はミツバチ属にはホモログが存在するが、他昆虫種には存在せず、ミツバチ属昆虫に固有な生理や生態と関連した機能をもつと推測された。博士課程では、*Nb-1* RNA のミツバチの発生段階(変態、胚発生、卵形成)や性特異的発現、細胞内局在を解析し、*Nb-1* RNA がミツバチ属昆虫に特徴的な生理や生態と密接に関連した発現プロフィールを示すことを見出した。

本論文は4章からなる。第1章では、働き蜂脳での発現解析の結果、*Nb-1* RNA は採餌蜂より育児蜂で強く発現し、分業を制御する神経分泌細胞選択的に発現することを見出した。さらにコロニーを操作し、同齢の働き蜂に育児と採餌を分業するよう強いた場合には、育児蜂と採餌蜂の脳での *Nb-1* RNA の発現量に差がないことを見出した。このことから、分業に伴う働き蜂脳での *Nb-1* RNA の発現減少は、働き蜂の役割ではなく加齢に原因することを示唆した。

第2章では成虫期より前、即ち変態と胚発生、卵形成期での発現を調べている。その結果、*Nb-1* RNA は変態期を通じて成虫期より強く脳で発現し、蛹の脳では神経分泌細胞に加えて、キノコ体(昆虫脳の高次中枢)などの増殖細胞で強く発現することが判明した。また、*Nb-1* RNA は増殖細胞では細胞質、非増殖細胞では核に局在する傾向があった。さらに胚発生や卵形成期には蛹脳に比べて顕著に(蛹脳の数十倍程度)強い発現が観察された。卵形成過程では、哺育細胞から卵細胞へ母性因子が輸送され、卵細胞に母性因子が蓄積するが、*Nb-1* RNA は、卵形成期に既に母性因子として大量に卵細胞に蓄積され、胚発生のごく初期に利用されると考えられた。

第3章では *Nb-1* RNA の性特異的発現が解析され、*Nb-1* RNA が網膜の光受容細胞で雄蜂選択的に発現することを見出された。雄蜂は女王蜂との結婚飛行に使うため、顕著に発達した視覚系をもつが、*Nb-1* RNA は雄蜂特異的視覚系の機能に関連する可能性が考えられた。

第4章では RNAi 法を用いて胚での *Nb-1* RNA 発現を抑制し、*Nb-1* RNA 抑制胚と無処理胚

の遺伝子発現をマイクロアレイ法を用いて網羅的に比較し、その遺伝子発現様式の変化を Gene ontology 法を用いて解析することで、Nb-1 RNA が種々の塩基配列特異的な転写因子の遺伝子発現に促進的に働く可能性を示唆した。

これらの結果を総合すると、Nb-1 RNA は、増殖細胞では細胞質に存在して細胞増殖を促進し、増殖が止むと核局在して細胞分化に必要な各種転写因子の遺伝子発現促進に関わる可能性が提示できる。成体になると雄蜂網膜の光受容細胞や、働き蜂脳の神経分泌細胞に局在することで、これらの神経機能制御に関わると推察される。このように卵形成期に大量に母性因子として発現し、性特異的、或いは日齢依存に発現変動する ncRNA はこれまで報告が無い。また、その遺伝子発現プロファイルから、Nb-1 RNA の機能がミツバチ属昆虫に特徴的な生理や生態と密接に関連することが示唆された。以上、本研究では、従来の ncRNA 研究が報告していない、新規な ncRNA を世界に先駆けて発見した。今後、ncRNA が生物種に特徴的な生理や生態の特徴付けに果たす役割を考える上で先導的知見と考えられ、社会生物学や分子 (RNA) 生物学の分野で高い学術的価値をもつ。

なお本論文の研究は、竹内秀明、山崎百合香、久保健雄(以上、東京大学)との共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験を計画し、遂行したもので、論文提出者の寄与が十分であると判断できる。従って、博士(理学)の学位を授与できると認める。