

論文審査の結果の要旨

氏名 名取 恒平

本論文では、昆虫の肢を構成する分節のうち、種間でその分節数に多様性を持つ付節に着目し、付節に5つの分節を持つショウジョウバエを用いて付節の分節化に伴う領域決定の分子メカニズムを詳細に解析した結果が述べられている。特に、二つの転写因子をコードする遺伝子 *BarH1* と *BarH2* (合わせて *Bar* と呼称) は、当初は付節の遠位側の分節に相当する領域で発現しているが、後に第3付節では発現が消失し、第4付節では弱い発現、第5付節では強い発現というように発現が変化し、この発現変化が付節の分節化に重要であることから、*Bar* の発現変化のメカニズムに重点を置いて解析している。序論では昆虫種間の付節多様性の存在、ショウジョウバエでこれまで調べられてきた肢および付節の分節化メカニズムについて述べている。

結果は大きく分けて、転写因子をコードする3つの遺伝子の機能解析と、カイコ幼虫肢の形成における転写因子の発現解析から成っており、一つは *rotund* (*rn*) による *Bar* の抑制による第3付節の形成、一つは *nubbin* (*nub*) による *rn* の発現制御と *nub* の発現制御について、一つは *apterous* (*ap*) による *Bar* の発現維持による第4付節の形成である。

まず、*rn* について発現時期と領域を *Bar* と比較しながら詳細に解析し、*rn* の発現領域拡大と *Bar* の発現領域縮小の密接な関係を示している。また、*rn* の変異体では *Bar* の発現領域縮小が起こらず、*rn* の強制発現により *Bar* が抑制されることから、*rn* の発現領域の拡大により *Bar* の発現消失が起き、その領域が後の第3付節であることを示している。

次に、*nub* について発現領域の変化を *rn*、*Bar* と比較して詳細に観察し、当

初は付節を含む広い領域で発現していた *nub* がちょうど *rn* の発現が開始する領域で消失し、続く *nub* の消失した領域の拡大と、*rn* の発現領域の拡大の対応を示している。*nub* 変異体では *rn* が異常に広い領域で発現することにより *Bar* などの転写因子をコードする遺伝子の発現を抑制すること、*nub* の強制発現により *rn* が抑制されることから、*rn* の発現時期・領域の制御は主に *nub* の発現領域変化によることを示している。さらに、付節領域でモルフォゲン・シグナルとして機能している Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) シグナルにより *nub* の発現が制御されていることを示し、組織自体の成長によりこのシグナルの到達範囲が相対的に変化し、最終的に *Bar* の発現領域が変化する可能性を示唆している。

rn は将来の第 4 付節では *Bar* の発現領域と重なって発現するが、*ap* について発現領域と時期を *Bar* 及び *rn* と比較した解析から、*rn* が発現を拡大しつつ *Bar* と発現領域が重なり始める時期にこの領域で *ap* の発現が開始していることを示している。*ap* のノックダウンにより *rn* と発現が重複する領域での *Bar* の発現が消失し、*ap* の強制発現により本来発現が消失する領域で *Bar* の発現が残存することを示し、*ap* が *Rn* などの抑制因子の存在下でも *Bar* の発現を維持する機能を持ち、*ap* の発現により第 4 付節が形成されることを示している。

最後に、ただ一つの付節を持つカイコ幼虫肢の形成過程における *Bar*、*rn*、*nub*、*ap* などの転写因子の発現解析を行い、*nub* の発現変化はショウジョウバエと同じように見られるが *Bar* の発現領域との関連が見られないこと、*Bar* の発現を制御する *rn* や *ap* などの発現がそもそも見られないことを示している。

考察ではこれらの結果から、ショウジョウバエ付節において *Rn*、*Nub*、*Ap* の各転写因子による *Bar* の発現制御を通じた第 3、第 4 付節の領域形成メカニズムを示すとともに、これまで形成過程が全く不明であった第 2 付節について

も、当初は *Bar* が発現していた領域であることを示し、既存の研究と合わせて付節の各領域形成の大部分を説明するモデルを提唱している。また、カイコ幼虫肢がただ一つの付節のみを持つメカニズムは、*Bar* の発現を制御する因子が発現しないことによる可能性を示唆している。

本研究により、昆虫肢の付節分節化において各分節の領域を決定する分子メカニズムの大部分が明らかになった。本研究の結果を基礎として、昆虫種間における付節の分節数や大きさなどの多様性をもたらすメカニズムについても理解が深まることが期待される。さらにこの結果は、組織の成長、あるいは特定の遺伝子の発現時期によって領域決定が進行するという新規の分子メカニズムを提示しており、広く組織の発生メカニズム一般について、新たな概念を提示するものである。また、本研究は論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったものであり、博士（生命科学）学位を授与できると認められる。

以上 1980 字