

審査の結果の要旨

氏名 谷口 優樹

本研究は転写因子 TP63 遺伝子（以下：p63）の四肢発生・パターンニング制御および軟骨内骨化過程における機能を明らかにするために、遺伝子改変マウスを用いた *in vivo* の解析と *in vitro* の解析を行い、下記の結果を得ている。

1. *Msx2-cre; p63^{flox/flox}* マウスにおいて tibial hemimelia を伴う裂手・裂足の表現型 (SHFLD: SHFM with Long bone Deficiency) を呈したのに対し、*Prx1-cre; p63^{flox/flox}* マウスでは明らかな四肢のパターンニング異常を呈さず、p63 の四肢パターンニング制御には外胚葉性頂堤 (AER) における p63 の発現が重要であること、p63 が AER の発生のみならず、AER の成熟および正常な機能発現にも重要であることを示した。
2. 軟骨内骨化過程において発現する p63 の splicing variant は TAp63 α および TAp63 γ であることをつきとめ、両者の軟骨細胞特異的トランスジェニックマウスを作製し、特に TAp63 γ トランスジェニックマウス (*Col2a1-cre; TAp63 γ ^{Tg/+}*) にて軟骨内骨化の遅延を伴う dwarfism を呈することを確認した。
3. *Col2a1-cre; TAp63 γ ^{Tg/+}* マウスでは、成長軟骨板において軟骨細胞の異所性のアポトーシスを伴う軟骨内骨化の遅延が生じており、アポトーシスの亢進には TAp63 の既知の下流アポトーシス関連遺伝子である *Bax*、*Noxa*、*Puma*、*Fas* などの発現上昇が伴っていることをつきとめ、p63 が軟骨内骨化過程において主にアポトーシス制御に関与している可能性を示した。
4. 上記の結果から導かれた予想に反して、軟骨細胞特異的 p63 コンディショナルノックアウトマウスでは明らかな成長障害を呈さず、ファミリー遺伝子である軟骨内骨化過程においては p53 と p63 が互いに代償的に作用している可能性が示唆された。

以上、本論文は p63 遺伝子の四肢発生・パターンニング制御および軟骨内骨化過程における新たな機能を、遺伝子改変マウスを中心とした *in vivo* の解析にて明確に示したもので、今後の四肢発生学における複雑なネットワーク解明に貢献をなすものと考えられ、学位の授与に値するものと判断する。