

氏 名 赤木 一考  
授与した学位 博士  
専攻分野の名称 理学  
学位授与番号 博甲第 4278 号  
学位授与の日付 平成 23 年 3 月 25 日  
学位授与の要件 自然科学研究科 バイオサイエンス専攻  
(学位規則第 5 条第 1 項該当)  
学位論文の題目 Molecular mechanism for determination of prepupal period in *Drosophila*  
(ショウジョウバエにおける前蛹期間決定の分子機構)  
論文審査委員 教授 上田 均 教授 富岡 憲治 准教授 中越 英樹

### 学位論文内容の要旨

完全変態昆虫であるキロショウジョウバエでは、3 齢幼虫後期におけるエクダイソンパルスによって前蛹へと変化し、その後の別のエクダイソンパルスで蛹となる。興味深いことに 25℃ 飼育下においては、前蛹期間は 12 時間と一定で、前蛹期間を測定しているタイマー機構の存在が考えられる。この時期に発現する *Blimp-1* は、*FTZ-F1* 遺伝子のプロモーター領域に塩基特異的に結合する因子として同定された転写因子で、その発現時期が前蛹期間の決定に重要であることが明らかにされている。そこで私は、*Blimp-1* の役割を中心にショウジョウバエの前蛹期間決定の分子機構を明らかにすることを目的として解析を行った。

まず、*Blimp-1* が *FTZ-F1* 遺伝子の発現に与える影響を調べるため、*Blimp-1* の前蛹期での発現時期を強制的に延長させると *FTZ-F1* の発現タイミングが遅れることから、*Blimp-1* は *FTZ-F1* の転写抑制因子として働き、*Blimp-1* の発現が終結するタイミングが *FTZ-F1* の発現時期の決定に重要であると考えられた。次に、器官培養系を用いて *Blimp-1* の発現制御機構の解析を行ったところ、*Blimp-1* がエクダイソンで直接的に誘導されることが明らかになった。また、エクダイソンで同様に直接的な誘導を受ける既知の遺伝子とは異なり、*Blimp-1* はエクダイソンレベルが高い時期は常に発現し、エクダイソンレベルが低下すると直ちに転写が停止することが明らかになった。さらに、*Blimp-1* mRNA は、非常に分解速度が速いことが明らかになった。以前の解析により、*Blimp-1* はタンパクレベルでも分解速度が速いことが示されていることから、エクダイソンレベルが低下すると直ちに *Blimp-1* のレベルが低下するように制御されていることが明らかとなり、この制御が前蛹期間の決定に重要だと考えられた。次に、*Blimp-1* の発現量が前蛹期間に与える影響を調べたところ、前蛹期間の決定には *Blimp-1* の分解速度だけでなく、発現量も重要であることが明らかになった。したがって、*Blimp-1* は前蛹期間の決定において砂時計の砂のように作用し蛹化のタイミングを決めており、時間決定の主要因子であることを示すことができた。続いて、前蛹期における *FTZ-F1* の発現タイミングの重要性を調べるため、内在性の発現よりも早い時期に *FTZ-F1* を強制発現すると、蛹化のタイミングが早まることが明らかになった。以上のことから、*Blimp-1* の発現が終結することによって *FTZ-F1* の発現タイミングが決まり、前蛹期間が決まるという機構が明らかになった。*FTZ-F1* の発現タイミングの重要性についてさらに解析を進めた結果、*FTZ-F1* はエクダイソンの合成に関与する酵素の発現制御に関わっていることを示す結果が得られ、蛹化を誘導するエクダイソンパルスのタイミング決定をすることで前蛹期間を決めていることが示唆された。さらに、前蛹期間が異なるショウジョウバエの近縁種を用いた解析から、*Blimp-1* の発現量や安定性を変化させることでタイマーとして計る時間の長さを変え、種ごとに異なる前蛹期間を決めている可能性が考えられた。

以上、本研究の結果から、ショウジョウバエにおける前蛹期間決定の分子機構の概要および進化的な重要性が明らかになった。

## 論文審査結果の要旨

本論文は、キイロショウジョウバエの変態期初期において、前蛹になってから蛹になるまでの前蛹期間が25℃では12時間である機構について解析した結果を記載したものである。

まず、転写因子Blimp-1の発現終結時期が別の転写因子をコードするFTZ-F1遺伝子の発現時期を決定すること、そして、誘導されたFTZ-F1の発現時期がエクダイソン合成にかかわる遺伝子を制御することにより蛹化を誘導するエクダイソンパルスのタイミングを決め、それによって前蛹期間が決定されることを示した。次にBlimp-1の発現時期はエクダイソンによって調節されており、特にBlimp-1遺伝子がエクダイソンによって直接的に誘導されること、また、転写産物が不安定であるためエクダイソン濃度低下後直ちに発現量が低下する制御を受けることを明らかにした。次にBlimp-1の発現量が、前蛹期間の決定に重要であることを示し、時間決定過程でBlimp-1が砂時計の砂のような役割をすることを明らかにした。さらに、ショウジョウバエ近縁種間でBlimp-1の発現量や安定性を変化させることで、タイマーとして計る時間の長さを変え、種ごとに異なる前蛹期間を決めている可能性を示した。

本論文は、キイロショウジョウバエが前蛹になってから蛹になるまでの時間を決定する生物タイマーの分子機構を明らかにするもので、未だほとんど明らかでない生物の持つ分子タイマーの機構の一端を解明するものでもあり、論文の内容は質・量ともに博士論文として十分に値するものと認定された。以上。