

氏 名 依光 武志

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4428号

学位授与の日付 平成23年 9月30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 The repressor activity of *Drosophila* homeodomain protein Defective proventriculus is crucial for head development

(ショウジョウバエホメオドメインタンパク質 Dve の転写抑制活性は頭部形成に極めて重要である)

論文審査委員 准教授 中越 英樹 教授 上田 均 教授 高橋 卓

学位論文内容の要旨

発生場の区画化（コンパートメント形成）に伴う体軸の形成は、多細胞生物の器官形成において非常に重要な役割を持つ。体軸決定に基づくパターン形成機構を理解するためには、ショウジョウバエ成虫原基が優れたモデルとなり得る。成虫原基は、幼虫体内に存在する運命決定を受けた未分化な細胞集団であり、成虫の各器官を形成する。例えば、成虫の翅や脚はそれぞれ翅原基、脚原基から形成される。一方、ショウジョウバエ成虫頭部に存在する複眼、単眼、触角、口吻、顎などの様々な器官は、一对の眼-触角原基が融合することで形成される。一つの発生場に各分化予定領域が隣接して存在する頭部予定領域では、複数の拡散性シグナルによって時空間的に極めて正確な遺伝子発現が誘導される。このため、領域特異的な器官形成の制御機構を解析することが可能となる。

ホメオドメイン型転写制御因子 Defective proventriculus (Dve) は翅や脚のパターン形成に必要であることが示されている。本研究では、頭部形成過程における Dve の機能について解析を行った。Dve は、触角原基先端部と頭頂部予定領域で発現し、*dve* 変異体では複眼の拡大、異所触角の形成、単眼の消失が観察された。同様の表現型は頭部背側領域決定因子 Iroquois-Complex (Iro-C) の変異体でも報告されている。Iro-C は三つの転写制御因子 Mirror (Mirr), Araucan (Ara), Caupolican (Caup) から構成されている。Dve は頭頂部予定領域で *mirr* と共発現し、*ara* とは相補的な発現パターンを示した。Dve は頭頂部全域で *ara* を抑制しており、Iro-C は Dve との発現境界においてのみ Dve 抑制効果を示し、相互の拮抗的作用が頭頂部と複眼領域の境界決定に重要であると考えられる。*dve* 変異細胞では頭頂部の背側化がうまく行えずに腹側化し、異所的な背腹境界の形成によって複眼拡大が生じていた。また、触角領域付近での腹側化は、異所的な腹側構造（触角）を誘導した。実際に、*dve* 変異体の眼-触角原基では、頭頂部予定領域で触角形成因子、Distal-less (Dll), Cut (Ct) が異所的に発現していた。つまり、頭頂部予定領域は触角を形成する潜在的能力を有しており、この不適切な分化能が Dve によって抑制されていることが明らかとなった。

また、単眼消失は *orthodenticle (otd)* 変異体でも報告されている。*dve* は *Otd* の標的遺伝子として、頭頂部中央領域の決定因子 *hedgehog (hh)* の発現維持に必要であった。*dve* 変異体で単眼が消失する直接的な原因は、*ara* 異所発現を介した *hh* の発現低下であると考えられた。実際に、Dve 発現が低下した条件下に、*ara* 変異を導入することで単眼形成が部分的に回復した。よって、Dve による *ara* 抑制は単眼形成に極めて重要であることが明らかになった。

Dve は頭頂部特異的に背側領域を決定し、触角や複眼の形成能を抑制することで正常な単眼形成領域を規定している。これは、脚の分節をつなぐジョイント構造の形成能を Dve が抑制する働きと機能的に相同であると言える。このような Dve による転写抑制作用は、不適切な器官形成が進行しないように不要な遺伝子発現を抑制しており、アイデンティティの獲得と正常な発生の進行における Dve の転写抑制活性の重要性を強く示す知見である。

論文審査結果の要旨

ホメオドメイン型転写制御因子 Defective proventriculus (Dve) は翅や脚のパターン形成に必要である。本論文では、頭部形成過程における Dve の機能について解析を行っている。Dve は、触角原基先端部と頭頂部予定領域で発現し、*dve* 変異体では複眼の拡大、異所触角の形成、単眼の消失が観察された。同様の表現型は頭部背側領域決定因子 Iroquois-Complex (Iro-C) の変異体でも報告されている。Iro-C は三つの転写制御因子 Mirror (Mirr), Araucan (Ara), Caupolican (Caup) から構成されている。Dve は頭頂部予定領域で *mirr* と共発現し、*ara* とは相補的な発現パターンを示した。Dve は頭頂部全域で *ara* を抑制しており、Iro-C は Dve との発現境界においてのみ Dve 抑制効果を示し、相互の拮抗的作用が頭頂部と複眼領域の境界決定に重要であると考えられる。*dve* 変異細胞では頭頂部の背側化がうまく行えずに腹側化し、異所的な背腹境界の形成によって複眼拡大が生じていた。また、触角領域付近での腹側化は、異所的な腹側構造 (触角) を誘導した。実際に、*dve* 変異体の眼-触角原基では、頭頂部予定領域で触角形成因子、Distal-less (Dll), Cut (Ct) が異所的に発現していた。これらの結果から、頭頂部予定領域は触角を形成する潜在的能力を有しており、この不適切な分化能が Dve によって抑制されていることを明らかにしている。

また、単眼消失は *orthodenticle (otd)* 変異体でも報告されている。*dve* は *Otd* の標的遺伝子として、頭頂部中央領域の決定因子 *hedgehog (hh)* の発現維持に必要であった。*dve* 変異体で単眼が消失する直接的な原因は、*ara* 異所発現を介した *hh* の発現低下であると考えられた。実際に、Dve 発現が低下した条件下に、*ara* 変異を導入することで単眼形成が部分的に回復した。これらの結果から、Dve による *ara* 抑制は単眼形成に極めて重要であることを明らかにしている。

Dve は頭頂部特異的に背側領域を決定し、触角や複眼の形成能を抑制することで正常な単眼形成領域を規定している。このような Dve による転写抑制作用は、不適切な器官形成が進行しないように不要な遺伝子発現を抑制しており、アイデンティティの獲得と正常な発生の進行における Dve の転写抑制活性の重要性を強く示す知見である。本論文は博士の学位に値すると判断した。