

氏名	宮川 航一		
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	6833	号
学位授与の日付	2023年 3月 24日		
学位授与の要件	自然科学研究科 地球生命物質科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	キイロショウジョウバエ変態初期におけるエクダイソン誘導性遺伝子の転写制御機構の解析		
論文審査委員	教授 上田 均	教授 中越 英樹	教授 竹内 栄
学位論文内容の要旨			
<p>完全変態昆虫であるキイロショウジョウバエでは、恒温飼育条件下において発生の各ステージが終了するタイミングが殆ど一定に保たれており、それらを決めるタイマー機構が存在すると考えられる。先行研究により、この発生タイミングの制御は、ステロイドホルモン的一种であるエクジステロイドの体内濃度の変化を基軸としていること、蛹化を誘導する活性型エクジステロイド濃度の上昇は <i>ftz-fl</i> 遺伝子により制御されている。また、<i>ftz-fl</i> 遺伝子の発現タイミングは、エクダイソン応答性の転写抑制因子 Blimp-1 がプロテアソームによる迅速な分解によって制御されていることから、Blimp-1 がタイマー機構のひとつの因子として働き <i>ftz-fl</i> 遺伝子の発現制御を行うことで、発生タイミングの制御を行うことが示されている。本研究では、蛹化タイミング制御のタイマー機構として働く Blimp-1 のドメイン解析を行い、全長 1203 a.a. の Blimp-1 の 370~751 a.a. の領域内の複数の領域が Blimp-1 の迅速な分解に寄与すること、また Blimp-1 の分解にマイクロペプチドの Polished rice が関与することを示し、Blimp-1 の分解の機構が単純ではないことを示した。さらに、<i>ftz-fl</i> の転写抑制を司る領域は 87~129 と 370~547 a.a. 領域に存在することを示し、多細胞動物間でよく保存された Blimp-1 の作用機構について新たな知見となった。この Blimp-1 によって発現時期を決定された FTZ-F1 は、囲蛹殻形成後 8-9 時間のあたりで発現のピークを迎えるが、前蛹期は通常 11 時間以内に終了する。そして、この短期間で FTZ-F1 は、蛹のクチクラ形成を完了させるため、蛹クチクラタンパクをコードする <i>Edg84A</i> 遺伝子の発現を誘導する。この遺伝子は、染色体のペアリング依存的な転写の超活性化 (PDSA) という染色体ペアリングにより誘起される未知の転写制御機構によって非常に短時間の内に強力な発現を示す。本研究ではこの機構について解析し、既知の染色体ペアリング依存的な転写制御機構と類似の機構のもとに働くことを補強する結果を得た。さらに、PDSA の制御を受ける新たな遺伝子を発見し、これを用いた解析から、PDSA は性染色体を含め染色体を問わず行われる機構であることを明らかにした。また、PDSA を受ける各種遺伝子を比較することで、PDSA は単一の転写因子結合によって誘起されるのではなく、転写因子が高密度に結合するエンハンサーによって誘起されると推定された。また、<i>Edg84A</i> プロモーターと <i>LacZ</i> の融合遺伝子で観察される PDSA は、液-液相分離の阻害剤を投与することで完全に崩壊することから、液-液相分離がこの機構に関与することが示唆された。一方、Brd4 等のコアアクチベーターのヘテロ変異体でも PDSA の効率が強力に抑制されることから、PDSA は DNA 配列依存的な液-液相分離誘導によって転写効率を向上させている可能性が示唆された。</p>			

論文審査結果の要旨

完全変態昆虫であるキイロシヨウジョウバエでの'fiz-fl伝子の発現タイミングは、エクダイソン応答性の転写抑制因子Blimp-1のプロテアソームによる迅速な分解によって制御され、蛹化のタイミングの決定を行う。本研究では、蛹化タイミングの制御因子として働くBlimp-1のドメイン解析を行い、全長1203 a.a. のBlimp-1の370~751 a.a. の領域内の複数の領域がBlimp-1の迅速な分解に寄与すること、またBlimp-1の分解にマイクロペプチドのPolished riceが関与することを示し、Blimp-1の分解の機構が単純ではないことを示した。さらに、*flz-fl*の転写抑制を司る領域は87~129と370~547 a.a. 領域に存在することを示し、種間で保存されたBlimp-1の作用機構について新たな知見となった。このBlimp-1によって発現時期を決定されたFTZ-FIは、蛹化までの約3時間の短期間に蛹のクチクラ形成を完了させるため、蛹クチクラタンパクをコードする*Edg84A*遺伝子の急激な発現を誘導する。この遺伝子は、染色体のペアリング依存的な転写の超活性化pairing dependent super activation (PDSA) という染色体ペアリングにより誘起される未知の転写制御機構によって非常に短期間の内に強力な発現を示す。本研究ではこの機構について解析し、既知の染色体ペアリング依存的な転写制御機構と類似の機構のもとに働くことを補強する結果を得た。さらに、PDSAの制御を受ける新たな遺伝子を発見し、これを用いた解析からPDSAは性染色体を含め染色体を問わず行われる機構であることを明らかにした。また、PDSAを受ける各種遺伝子を比較することで、PDSAは単一の転写因子結合によって誘起されるのではなく、転写因子が高密度に結合するエンハンサーによって誘起されると推定した。また、*Edg84A*プロモーターと*LacZ*の融合遺伝子で観察されるPDSAは、液-液相分離の阻害剤を投与することで観察されなくなることから、液-液相分離がこの機構に関与することが示唆された。一方、Brd4等のコアクチベーターのヘテロ変異体でもPDSAは強力に抑制されることから、PDSAはDNA配列依存的な液-液相分離誘導によって転写効率を向上させている可能性が示唆された。

以上の結果は、発生過程におけるタイマーの分子機構とその役割を明らかにする発生生物学分野において意味のある解析であり、博士論文に相当すると判断される。