

氏名(本籍)	なが お とも こ 長 尾 智 子 (岡 山 県)		
学位の種類	博 士 (理 学)		
学位記番号	博 甲 第 2447 号		
学位授与年月日	平成12年6月30日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	生物科学研究科		
学位論文題目	Molecular Genetics of Brain Development in <i>Drosophila</i> : Conserved Genetic Programs of Neuronal Patterning (ショウジョウバエを用いた脳発生機構の分子遺伝学解析：神経形成における保存された遺伝子機構)		
主査	筑波大学教授	理学博士	小 熊 讓
副査	筑波大学教授	理学博士	牧 岡 俊 樹
副査	筑波大学教授	農学博士	田 仲 可 昌
副査	筑波大学助教授	理学博士	古久保(徳永)克男

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

脊椎動物の脳と頭部形態が進化の過程でいつどのようにして獲得されたかという問題は、19世紀以来の動物学の中心的問題の一つとして多くの議論がされてきた。ショウジョウバエの脳・頭部形態形成に中心的役割を持つ *otd* 遺伝子は下等無脊椎動物からヒトにいたるまで保存されたホメオボックス遺伝子であり、脊椎動物においても発生初期の脳と頭部で発現される。近年の遺伝子欠損実験より *Otx* 遺伝子はマウスに於いても発生初期の脳形成に必須であることが明らかになっており、進化の過程で保存されてきた脳・頭部の発生機構の存在を示唆した。本論文はこの仮説を検証するため、1)「脊椎動物と無脊椎動物の間で進化的に保存された頭部および脳発生機構の検証」を行うと共に、加えて、2)「初期脳領域化を支配する普遍的な転写因子相互機構の解析」について研究を行ったものである。

- 1) 脊椎動物と無脊椎動物の間で進化的に保存された頭部および脳発生機構の検証。*otd* 遺伝子の発現突然変異体 (*ocelliless*) は、頭頂部前駆体における *otd* 遺伝子の発現欠損のため、成虫の単眼および頭頂部剛毛が正常に形成されない。本論文は、ヒト *Otx* 遺伝子を導入したショウジョウバエ系統を使用し、この頭部形成異常が、ショウジョウバエ熱誘導遺伝子プロモーター下に人為的に導入したヒト *Otx1* および *Otx2* のいずれの遺伝子の強制発現によっても救助することができることを明らかにした。さらに、この頭部形態の回復が、*otd* 遺伝子の下位で働く *en* 遺伝子と *hh* 遺伝子の特異的誘導と、*wg* 遺伝子遺伝子レベルでの制御によるものであることを明らかにした。
- 2) 初期脳領域化を支配する普遍的な転写因子相互機構の解析。さらに、上記の結果を踏まえ、脳の初期領域化がどのような普遍的機構により制御されているか、神経回路の初期形成過程に着目して解析を行った。その結果、胴体部ホメオティック遺伝子の補助因子として単離され解析されてきた *exd* 遺伝子および *hth* 遺伝子が、腹部神経節のみならず、脳においても強く発現していることを明らかにした。加えて、*exd* および *hth* 遺伝子の突然変異により、すべての神経節の基幹神経軸策路が崩壊し、左右の脳半球を接続する脳横連合の形成にも異常が生じることを明らかにした。さらに各種の分子マーカーを使用した解析により、これらの神経解剖学的異常が、*otd*, *ems*, *ey*, *lab*, *Dfd*, *Scr*, *en* 等の多数のホメオボックス遺伝子の発現異常を伴うことを明らかにし、*exd*

および *hth* 遺伝子が、脳の全般的領域化を支配する重要な役割を持つことを明確に示した。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、ショウジョウバエをモデルとして、無脊椎動物から脊椎動物におよぶ動物の頭部および脳形成に、進化の過程で保存されてきた共通の基本的な分子発生機構が存在することを明らかにするものである。さらに *otd* 遺伝子を始めとする脳発生を支配する転写制御遺伝子と協調的に機能する遺伝子として *exd* および *hth* 遺伝子の未知の機能を明らかにするものである。*exd* および *hth* 遺伝子は、*otd/Otx* 遺伝子と同様に、無脊椎動物から脊椎動物におよぶ進化の過程で高度に保存されてきた転写制御遺伝子であり、多様な動物の脳の形成機構が共通の分子機構により制御されていることを明らかにするものである。従来、無脊椎動物と脊椎動物の脳・頭部は進化過程で独立に獲得されたものであると広く受け入れられてきたが、そのような通説に対し、本論文は、*otd/Otx* 遺伝子のみならず、*exd/Pbx1*、*hth/Meis1* 遺伝子をはじめとする多数のホメオボックス遺伝子から構成される普遍的な転写因子相互機構が、無脊椎動物と脊椎動物の頭部・脳形成過程の両者に存在することを示すものであり、動物の脳・頭部の起源が、今日観察できるような形態的分岐が確立する以前にさかのぼることができることを支持するものである。これらの理由により、本論文は、博士論文として十分に独創的な労作であり、この分野における顕著な貢献があるものと認められる。

よって、著者は博士（理学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。