

氏名(本籍)	くるすみつひこ 来栖光彦(千葉県)
学位の種類	博士(理学)
学位記番号	博甲第2771号
学位授与年月日	平成14年3月25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 Genetic Analyses of Development of the Mushroom Bodies, Centers for Learning and Memory, in <i>Drosophila</i> (ショウジョウバエにおける学習記憶中枢キノコ体の発生機構に関する分子遺伝学的解析)
主査	筑波大学教授 理学博士 小熊 讓
副査	筑波大学教授 農学博士 田仲可昌
副査	筑波大学教授 理学博士 牧岡俊樹
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

ショウジョウバエの脳は、ヒトの脳の百万分の一の神経細胞から構成されるにすぎないが、学習、記憶、空間認識等、多様な高次脳機能が存在する。これらショウジョウバエの脳機能の中核として機能しているのが、キノコ体と呼ばれる大規模な神経構造である。本研究では、胚期、及び幼虫期のキノコ体の分子解剖学的解析によりその詳細な形成過程と内部構造を明らかにすると共に、キノコ体形成を支配する転写制御因子群の同定をおこなった。

まず、これまで報告のほとんどなかったキノコ体の初期発生過程の詳細な解析を行い、胚発生期におけるキノコ体の初期神経軸索の伸長様式を明らかにすると共に、幼虫期キノコ体の構造を詳細に記載した。この解析により、胚発生過程の脳におけるキノコ体前駆細胞の正確な位置と、初期神経軸索の走行路を明らかにした。さらに、幼虫期におけるキノコ体が、均質な神経構造ではなく、遺伝子発現の異なる同心円状の層構造から成り立つことを発見した。次に、キノコ体神経細胞のモザイク解析を行い、新規に分裂供給された神経細胞がキノコ体層構造の中心領域に軸索を付加していくことを明らかにした。さらに、遺伝学的解析から、層構造の形成に細胞接着因子 *Fasciclin II* が必要であることを明らかにした。

つぎに、キノコ体発生を制御する遺伝子群を明らかにすることを目的に、以上の解剖学的解析によって同定したキノコ体前駆細胞の位置を手がかりに、胚発生過程のキノコ体でショウジョウバエ *Pax-6* 相同遺伝子である *eyeless*、及び、複眼形成遺伝子 *dachshund* が高レベルに発現していることを見いだした。さらに、遺伝学的解析の結果、これらの遺伝子の変異体では、キノコ体の形成が著しく阻害されることを明らかにした。*eyeless* は、複眼形成において *dachshund*、*eyes absent*、*sine oculis* 等の転写制御遺伝子と協調的に機能する。下流の *sine oculis*、*eyes absent*、*dachshund* は、*eyeless* の発現をフィードバック増強し、最終的にこれらの制御網がさらに下流の数千の複眼形成遺伝子の発現を誘導する。しかしながら、キノコ体形成においては、同じく *eyeless* を中核としつつも、*eyes absent* も *sine oculis* も発現せず、さらに *eyeless* と *dachshund* の発現は、独立に制御されていることを明らかにした。これらの結果は、キノコ体発生では複眼形成とは異なる新規遺伝子群と制御ネットワークが関与することを示唆するものである。

審査の結果の要旨

本論文は、ショウジョウバエキノコ体形成過程の詳細な解析を行い、幼虫期キノコ体に内在する神経層構造とその形成機序を明らかにした。さらに、キノコ体の形成にショウジョウバエの*Pax-6*遺伝子である*eyeless*及び複眼形成遺伝子*dachshund*が重要な機能を持つことを示した。脊椎動物では、嗅覚学習に嗅球・嗅皮質・扁桃体等の構造体が関わっている。これら嗅覚中枢系の構造は脳の中でも古くから存在したと考えられる構造であり、これまでに神経解剖学的な比較から、無脊椎動物の触角葉・キノコ体と顕著な共通性が存在することが指摘されてきていた。本研究でショウジョウバエ学習記憶中枢の形成に重要な機能を持つことが明らかにされた*Pax-6*遺伝子は、脊椎動物脳においても嗅球・嗅皮質・扁桃体等の形成に重要な機能を持つことが知られている。また、*dachshund*の脊椎動物相同遺伝子は、終脳領域において*Pax-6*と発現を共有することが示されている。本研究により、ショウジョウバエキノコ体と脊椎動物の嗅覚学習・記憶中枢が*Pax-6/eyeless*相同遺伝子と*dachshund*相同遺伝子を含む共通の遺伝子プログラムにより制御されていることが明らかにされた。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。