

氏名(本籍)	あ だち よし つぐ 安 達 在 嗣 (千葉県)		
学位の種類	博 士 (理 学)		
学位記番号	博 甲 第 3328 号		
学位授与年月日	平成 16 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	<b>Cross-Phylum Functional Equivalence of <i>Otx</i> Genes and the Origin of Brain Patternig.</b> ( <i>Otx</i> 遺伝子の機能的互換性が示す脳形成プログラムの起源)		
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	沼 田 治
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課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 (*Drosophila melanogaster*) 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、脊索動物門ホヤ (*Halocynthia roretzi*)、扁形動物門プラナリア (*Dugesia japonica*)、刺胞動物門ヒドラ (*Hydra vulgaris*) の各 *Otx* 遺伝子をショウジョウバエに導入し、頭部や中枢神経系における発生制御機能を解析した。

1) ショウジョウバエ *otd* 遺伝子の活性を欠く成虫頭部形態形成異常株 (*ocelliless*) の救済で、ホヤ *Otx* 遺伝子はショウジョウバエやヒトの *otd/Otx* 遺伝子と同等の機能を示した。さらに、この外部形態形成異常の救済が *otd* 遺伝子の下位で機能すると考えられている *glass*, *engrailed*, *hedgehog*, *wingless* 各遺伝子のほぼ正確な発現調節を介していることを免疫染色または *in situ* ハイブリダイゼーションにより確認した。2) *otd* 遺伝子の機能を完全に欠いた脳形成異常系統 (*otd<sup>JA101</sup>*) の救済実験において、ホヤ *Otx* 遺伝子はショウジョウバエやヒトの *otd/Otx* 遺伝子とほぼ同等に機能し、ショウジョウバエ胚発生期における脳形成機能をもつことを明らかにした。3) さらに、胚発生期における *Otx* 遺伝子を過剰発現実験で、腹部軸索束の形成が阻害され、脳領域の肥大が見られることを、ショウジョウバエ、ヒト、ホヤの *Otx* 遺伝子で確認した。

これらの結果から、ホヤ *Otx* 遺伝子はショウジョウバエ脳形成および頭部形態形成においてショウジョウバエおよびヒト *otd/Otx* 遺伝子とほぼ同等に機能することが明らかにされた。しかし、プラナリアとヒドラの *Otx* 遺伝子は中枢神経系形成において、これら *otd/Otx* 遺伝子に類した機能を示さなかった。本研究の結果は、ショウジョウバエと脊索動物の間の *Otx* 遺伝子機能の保存性をさらに支持すると同時に、明確な脳や頭部を持たないとされてきた原索動物の *Otx* 遺伝子にもショウジョウバエおよびヒト *Otx* 遺伝子とほぼ同等の脳・頭部形成能力があることを示している。

## 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。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、ヒト *otd/Otx* 遺伝子のみならず、形態的には頭部が確認できないホヤの *otd/Otx* 遺伝子が頭部と脳の形成を誘導する力があることを示すものであり、動物の脳・頭部形成を支配する遺伝子プログラムの起源が、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。本研究が明らかにした知見は、*Otx* 遺伝子などの高度に保存されたホメオボックス遺伝子による普遍的な脳形成機構を議論する重要な基礎を提供するものである。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。