

氏 名	こ ばやし あ こ 小 林 亜 子
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学位記番号	理 博 第 2330 号
学位授与の日付	平 成 13 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	理 学 研 究 科 生 物 科 学 専 攻
学位論文題目	マボヤ初期胚におけるシグナル伝達分子に関する研究 (Studies on signal transduction molecules in early embryos of the ascidian <i>Halocynthia roretzi</i> )
論文調査委員	(主 査) 教 授 佐 藤 矩 行 教 授 米 井 脩 治 教 授 山 岸 哲

### 論 文 内 容 の 要 旨

動物の発生過程において細胞間相互作用は重要な役割をしているが、細胞間相互作用を仲介するシグナル分子をどの細胞が放出しどの細胞が受けとるのかあまり解析されていない。ある1つのシグナル伝達経路についてその経路に関わる因子の発現パターンを調べることは、そのシグナルの発生における役割を詳細に明らかにしていく上で必要であり、ホヤ胚では1つ1つの細胞レベルでの遺伝子の発現パターンの解析をすることが可能である。本研究では、ホヤ胚の発生に重要な役割を果たすと考えられる BMP シグナルに注目し、BMP シグナル系で細胞外からのシグナルを細胞質を経て核へと伝達すると考えられる *smad* ファミリー遺伝子の中の、*Hrsmad1/5*、*Hrsmad6/7*、*Hrsmad4* のマボヤ胚からの単離を試み、これらの遺伝子の発現パターンを解析した。

その結果、*Hrsmad1/5* mRNA のザイゴティックな発現は動物極側の割球のうち予定表皮細胞で観察され、予定神経細胞では認められないことがわかった。このことは、*Hrsmad1/5* は表皮および神経細胞の分化に関わっていることを示唆する。次に、*smad* ファミリーの中の TGF- $\beta$  シグナルで働く *smad2* および *smad3* に相同な遺伝子 *Hrsmad2/3* をマボヤから単離して、その発現パターンの解析を行った。さらに、内在性の FGF 受容体の発生の役割を調べるために、*HrFGFR* の転写産物がホヤ胚のどこでいつ発現しているかについても詳細に調べた。本研究において得られた結果は、今後これらのシグナル伝達経路に関連した遺伝子の機能を解析するにあたって、細胞系譜をもとにした1個1個の細胞レベルでの解析を可能にすると考えられる。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ホヤは古くから典型的なモザイク発生をする動物として知られてきた。すなわち、筋肉細胞を初めとして幾つかの細胞型はあらかじめ卵の細胞質中に準備された母性因子によってその分化の方向づけがなされる。しかし最近の研究によってホヤ胚でも脊索、間充織、神経などの細胞の分化は細胞間相互作用をとおして起こることが明らかにされている。また一方ショウジョウバエなどのモデル動物の研究から、細胞間相互作用を司る分子として Notch, Wnt, TGF- $\beta$ , FGF などが明らかにされている。申請者は特にこれらのシグナル分子の中で TGF- $\beta$  と FGF に着目して研究をおこなっている。

まず TGF- $\beta$  スーパーファミリーのメンバーである BMP シグナルに注目し、BMP シグナルカスケードで細胞外からのシグナルを細胞質を経て核へと伝達すると考えられる *smad* ファミリー遺伝子の中の *Hrsmad1/5*、*Hrsmad6/7*、*Hrsmad4* のマボヤ胚での発現パターンを解析した。その結果 *Hrsmad1/5* のザイゴティックな発現は動物極側の割球のうち予定表皮細胞で観察され予定神経細胞では認められないなど、*Hrsmad1/5* が表皮・神経細胞の分化に関わっていることを示唆するデータが得られた。これはすでに得られている BMP のホヤ胚での役割に関する研究結果を支持するものである。

次に TGF- $\beta$  シグナルで働く *smad2* および *smad3* の相同遺伝子 *Hrsmad2/3* の発現パターンの解析を行い、さらに内在性の FGF 受容体の発生の役割を調べるために *HrFGFR* の転写産物の発現についても調べている。

このような申請者の TGF- $\beta$  スーパーファミリーのシグナルカスケード関連遺伝子の網羅的かつ総合的な単離とその発現パターンの解析によって、ホヤの胚発生で働くシグナル分子の実体とカスケードの全体が見えだしてきている点は評価されよう。申請者はさらにシグナル分子のタンパク質としての分布や、機能の解析も進めており、研究能力は高い。

申請者は、本研究に関してすでに2編の論文を国際誌で発表しており、また自身の研究の位置づけも十分なされていると判断された。本研究の学問上の意義は大きいと同時に、申請者の学術研究に対する熱意と能力の高さが推察できた。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文に値するものと認められた。なお、添付論文に報告されている研究業績を中心に、関連分野に関する試問を行った結果、適切な回答が得られたので合格と認定した。