

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	服部 佑佳子
論文題目	Subtype-specific postmitotic transcriptional programs controlling dendrite morphogenesis of <i>Drosophila</i> sensory neuron (ショウジョウバエ感覚神経の樹状突起形態形成を制御するサブタイプ特異的な有糸分裂後転写プログラム)		
(論文内容の要旨)			
<p>多細胞生物の初期発生では、さまざまな細胞が正確に生み出され、器官や体を作り上げる。器官の中でも、特に神経系は多様な細胞によって構成され、複雑な細胞間のネットワークを構築する。この多様性を生み出す因子の一つに、有糸分裂後に発現する転写因子があるが、どのような遺伝子プログラムによってそれぞれの細胞の特性を獲得させるのかについては、ほとんど分かっていなかった。</p> <p>申請者は、この転写調節プログラムを明らかにするために、ショウジョウバエの感覚神経のひとつ dendritic arborization (da) ニューロンをモデル系として用いて研究を行った。da ニューロンは樹状突起のサイズと複雑度により4つのクラスに分類されており、クラス I ニューロンは最も小さく単純な、くし形の樹状突起を持ち、クラス IV ニューロンは最も大きく複雑な、放射状の樹状突起を発達させる。申請者らはこれまでに、転写調節因子 Abrupt (Ab) がクラス I で、Knot/Collier (Kn) がクラス IV で選択的かつ有糸分裂後に発現することで、それぞれの樹状突起形態を支えることを明らかにしてきた。</p> <p>本研究では、2つの転写因子を2種類のゲノムワイドな手法により解析することで、転写調節プログラムを明らかにした。まず、Ab や Kn のゲノム中での結合部位を網羅的に探索し、最近傍に位置する遺伝子群を同定した。また平行して、磁性ビーズを用いて da ニューロンを単離し、発現プロファイルを調べることで、Ab や Kn によって発現制御を受ける遺伝子を同定した。これらの結果を統合し、Ab と Kn の標的遺伝子429 遺伝子を同定し、そのうちの56 遺伝子が共通であることを明らかにした。Ab と Kn は、どちらも神経発生への関与が示唆される遺伝子の、細胞タイプ特異的エンハンサーに選択的に結合していた。次に、クラス I やクラス IV ニューロンの樹状突起の形態形成に機能する24 の遺伝子を同定した。これらの遺伝子の分子機能はカルシウムイオンチャンネルや膜輸送、mRNA 結合タンパク質など多岐にわたっており、このような様々な機能をもつ遺伝子群が協調してはたらくことで、それぞれのクラスの樹状突起形態が生み出されていた。</p> <p>さらに申請者は、Abrupt や Knot の標的遺伝子がどのようにしてクラス特異的な樹状突起形態を生み出すのかを明らかにするために、共通の標的遺伝子で、同種親和性の細胞接着因子をコードする Ten-m に着目して解析を行った。Ten-m は、クラス I ニューロンでは強く、クラス IV ニューロンでは弱く発現しており、樹状突起と接する表皮細胞の一部でも強く発現していた。Ten-m の機能解析により、クラス間での Ten-m の発現レベルの強弱が、周辺組織の Ten-m 発現レベルの空間的な強弱と協調してはたらくことで、それぞれのクラスに特徴的な突起パターンが形成されていることが明らかになった。</p> <p>以上の結果から、神経細胞が分化する際に、それぞれの細胞タイプに特異的な遺伝子と共通の遺伝子の発現をどのように用いることで、その細胞に選択的な形態的特徴を生み出しているのかを明らかにした。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

神経細胞には、多様なサブタイプが存在する。神経系の働きにより個体の正常な活動が支えられるのは、サブタイプごとに特徴的な形状の神経突起を発達させ、選択的な生理機能を分担して果たしているからである。これらの特徴を生み出す因子に、分裂後に機能する転写調節因子があるが、それらがゲノム中でどこに結合し、どの遺伝子を制御しているか、また転写因子間で遺伝子制御プログラムがどれだけ異なるかは殆ど分かっていなかった。申請者は、ショウジョウバエの感覚神経のひとつ **dendritic arborization (da)** ニューロンをモデル系として用い、形態的に異なる特徴を生み出す2つの転写調節因子の働きを研究した。そして、それらの転写調節因子が支配する遺伝子発現プログラムを、全ゲノムにわたって解明し、互いに比較することで、サブタイプ間の形態的なちがいを生み出す原理を発見した。

申請者が研究対象とした転写調節因子は、**Abrupt (Ab)** と **Knot/Collier (Kn)** である。まず、申請者は **DamID** 法を用いて、**Ab** と **Kn** の結合部位を網羅的に探索し、結合部位近傍に位置する遺伝子群を同定した。また、単離した **da** ニューロンの発現プロファイルの比較解析により、**Ab** や **Kn** によって発現制御を受ける遺伝子を同定した。これらの結果から、**Ab** と **Kn** の標的遺伝子を同定した。次に、申請者は **Ab** と **Kn** の結合部位を比較したところ、他の転写因子と比べて結合の選択性が類似しており、どちらも組織特異的なエンハンサーに選択的に結合し、転写を活性化している傾向を示した。そして、**Ab** と **Kn** の 429 の標的遺伝子のうち 56 遺伝子が共通であること、さらには共通の標的遺伝子の一部は、**Ab** と **Kn** に依存した転写調節に量的な差があり、実際にサブタイプ間での発現量にも顕著な差があること明らかにした。申請者は標的遺伝子の機能解析も行った。その結果、分子機能が多岐にわたる標的遺伝子群が、突起数、分岐点の空間分布、突起の伸長方向など、形態上の様々なパラメーターを、**da** ニューロンのサブタイプ選択的に、あるいはサブタイプ間で共通して調節していることが明らかになった。

以上の結果から、**Ab** と **Kn** が神経細胞のサブタイプ間で部分的に共通する遺伝子セットを、クラスごとに適した量で発現させており、それらの標的遺伝子が協調して樹状突起の分岐数や方向性を調節してサブタイプ選択的な形態的特徴を生み出すことを明らかにした。

本論文の全編を通して、生命科学に関する優れた研究能力と高度で幅広い学識が示されている。そして、先行研究では示されていなかった、生命科学の理解・発展に寄与する発見と概念が含まれており、論理的かつ一貫性をもって記述されている。よって博士(生命科学)の学位論文として価値あるものと認めた。

平成26年2月4日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日