

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	和田 弥生
論文題目	頑健な組織形態形成を支える分子基盤の遺伝学的解析		
(論文内容の要旨)			
<p>個体発生は、環境変化や遺伝子変異、物理的損傷等の攪乱の存在下でも決まった形の組織・器官を構築する頑健なシステムである。しかし、ヒトにおいてリボソームタンパク質遺伝子にヘテロ変異が生じると、ダイヤモンド・ブラックファン貧血や孤発性先天性無脾症といった重度の発生異常が引き起こされる。リボソームタンパク質遺伝子のコピー数が半減した際にヒト発生異常が引き起こされる分子機構については、未だ不明な点が多い。興味深いことに、ショウジョウバエのリボソームタンパク質遺伝子ヘテロ変異体 (<i>Minute</i> 変異体と総称される) は、発生遅延 (幼虫期の延長) や成虫剛毛の縮小が見られるものの、概して野生型と同様の形態・機能を有する組織・器官が構築される。これらのことから、ショウジョウバエ <i>Minute</i> 変異体はリボソームタンパク質遺伝子のヘテロ変異によって生じ得る発生異常を何らかの仕組みにより抑え込むことで、頑健な個体発生を実現していると考えられる。そこで申請者は、<i>Minute</i> 変異体における組織発生を解析することで、頑健な組織形態形成を支える分子基盤の解明に迫った。まず初めに、<i>Minute</i> 変異体が正常な形態形成を行うために必要な因子を遺伝学的に探索したところ、がん抑制経路 Hippo 経路の転写共役因子 Yki をコードする遺伝子が 1 コピー欠損すると、<i>Minute</i> 変異体の翅に重度の形態形成異常が起こることを見いだした。このことは、<i>Minute</i> 変異体の正常な翅形成に Yki 活性が重要であることを示している。さらなる遺伝学的解析により、リボソームタンパク質遺伝子 <i>RpS3</i> と <i>yki</i> の二重ヘテロ変異体 (<i>yki/+</i>, <i>RpS3/+</i>) の翅に見られる形態形成異常は、幼虫期の翅原基における Eiger/TNF シグナルを介した c-Jun N-terminal kinase (JNK) 依存的細胞死の亢進に起因することを見いだした。また、この JNK シグナルの活性化に、ショウジョウバエ開始カスパーゼである <i>Dronc</i> が必要であることが明らかになった。さらに、<i>yki</i> 遺伝子のコピー数を半減させると、翅原基の posterior コンパートメントにおいて Yki の標的遺伝子 DIAP1 の発現レベルが顕著に低下することがわかった。DIAP1 は <i>Dronc</i> を不活性化するタンパク質であることから、DIAP1 の発現レベル低下によって <i>Dronc</i> 活性が上昇すると考えられた。さらなる解析により、<i>Dronc</i> と JNK は正のフィードバックループを形成し、これにより増幅された <i>Dronc</i> 活性が大量の細胞死を誘導することで翅の形態形成異常が引き起こされることが示された。以上のことから、<i>Minute</i> 変異体の翅原基では JNK シグナルおよび <i>Dronc</i> の活性化を Yki の標的遺伝子である DIAP1 が抑え込むことで、正常な形態形成が実現されていると考えられた。本研究により、Hippo 経路や Yki の活性が個体発生において頑健な組織形態形成を支える重要な因子として機能している可能性が示唆された。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、発生過程における頑健な形態形成を支える分子基盤の理解を目指して、ショウジョウバエのリボソームタンパク質遺伝子ヘテロ変異体 (*Minute*変異体) に着目した。ヒトのリボソームタンパク質遺伝子ヘテロ変異とは異なり、ショウジョウバエ *Minute* 変異体は顕著な形態形成異常を示さないことから、この変異体では頑健な形態形成を支える何らかの機構が働いていると考えられた。そして、その頑健性を支える遺伝子が欠損すると、*Minute* 変異体に形態形成異常が起こると予想された。そのような遺伝子を探索した結果、Hippo経路の標的遺伝子 *yki* が1コピー欠損すると *Minute* 変異体の翅に強い形態形成異常が起こることがわかった。すなわち、*yki* が *Minute* 変異体における頑健な形態形成を支えていると考えられた。そこで申請者は、*yki* を1コピー欠損した *Minute* 変異体において翅の形態形成が異常になるメカニズムの解析を進めた。その結果、*yki* を1コピー欠損した *Minute* 変異体の翅原基では *Yki* の標的遺伝子 *DIAP1* の発現レベルが低下し、これにより開始カスパーゼ *Dronc* の活性化が起こって大量の細胞死が誘導されることが示された。以上のことから、*Minute* 変異体における頑健な翅の形態形成は、*Yki* を介した *DIAP1* の発現制御によって支えられていると考えられた。

本研究において、*yki* を1コピー欠損した *Minute* 変異体の翅形成が異常になるという観察事実は共同研究者 (大澤志津江博士) によって見いだされたものであるが、それ以降の解析は全て申請者によって行われた。手がかりは *RpS3*, *yki* の二重ヘテロ変異体の翅原基で大量の細胞死が起こるという事実のみで、そのシグナル伝達メカニズムの解析は困難を極めたが、申請者は非常に粘り強くこれに取り組み、*yki* 変異によって *Minute* 変異体の翅原基の posterior コンパートメントで *DIAP1* の発現レベルが顕著に低下しているという、当初は予想もしなかった現象の発見につながった。本研究により、頑健な組織形態形成を支えるメカニズムの1つが提示された。本研究での解析はほぼ全て申請者が行ったものであり、投稿論文も申請者が主体的に執筆した。申請者は、本研究を通じて独立した研究者になるための多くの資質を身に付けたと言える。

以上のように、本論文には生命科学に関する高度で幅広い学識、発生生物学や細胞生物学の研究分野における優れた研究能力、そして生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見や概念が示されており、論理的かつ一貫性を持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。さらに、令和4年1月11日に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