

氏 名	たか とり なお ひと 高 鳥 直 士
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 2913 号
学位授与の日付	平 成 17 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	カタユウレイボヤ T-box 遺伝子の解析

論文調査委員	(主 査) 教 授 佐 藤 矩 行	教 授 米 井 脩 治	教 授 山 極 壽 一
--------	----------------------	-------------	-------------

論 文 内 容 の 要 旨

1990年のマウス *Brachyury* 遺伝子の同定以来, この15年程の間に, 脊椎動物を初めとして刺胞動物に至るまでの多くの動物で数多くの T-box 遺伝子が見いだされている。その結果, T-box 遺伝子は現在, T ドメインと呼ばれる DNA 結合ドメインを持つ転写因子をコードする遺伝子ファミリーを構成すること, T-box 遺伝子ファミリーは広く後生動物に見られ, 主に脊椎動物における遺伝子の塩基配列, 発現パターン, 機能などから, 5つのサブファミリーとそれをさらに細分化した8つのグループに分けられることなどがわかっている。本論文では脊椎動物における遺伝子重複による機能の冗長性を避けて T-box 遺伝子の機能を解析できるシンプルな系として, また T-box 遺伝子の進化に対する興味から脊索動物尾索類のホヤを選び, 次のような研究を行っている。

まず本論文の第1部では, 共同研究者とともにカタユウレイボヤのゲノムに含まれる全ての T-box 遺伝子の構造およびその発現を網羅的に解析した。その結果, カタユウレイボヤは5サブファミリー7グループの脊索動物の基本的な T-box 遺伝子セットを保持していることが明らかになった。またこの動物には *Tbx4/5* が存在しないこと, さらに脊索動物では例外的に *Tbx6* 遺伝子が遺伝子重複による進化 (*Ci-Tbx6a*, *Ci-Tbx6b*, *Ci-Tbx6c*) を遂げていることなどが明らかになった。

脊椎動物の *Tbx6* 遺伝子は中胚葉形成とくに筋肉細胞分化で重要な役割を担う。ホヤにおける *Tbx6* 遺伝子の重複は, この遺伝子を必要とするホヤ筋肉分化機構の特殊性を反映したためであると考えられる。そこで, 本論文の第2部では, *Tbx6* 遺伝子群の遺伝子重複による進化と筋肉分化における機能の2つの興味から *Ci-Tbx6* 遺伝子の機能解析を行った。その結果, (1) *Ci-Tbx6a* は筋肉分化には直接的に関与しないが, *Ci-Tbx6b* と *Ci-Tbx6c* は筋肉分化に関与すること, (2) *Ci-Tbx6b* と *Ci-Tbx6c* は, 筋肉分化決定因子としての母性遺伝子 *Ci-macho1* が果たす機能のメディエーターとして筋分化に必須であること, (3)ホヤの筋肉細胞分化における筋肉特異的構造遺伝子の発現はその開始と維持の2つの機構の存在が示唆されているが, *Ci-Tbx6b* および *Ci-Tbx6c* はその開始に必須であり, また維持においてはそれぞれ異なった機能を持つことが明らかにされた。また, 両遺伝子の機能とともに, もう一つの遺伝子 *Ci-ZicL* の機能が完全なる筋分化に必要であることが示された。これらの結果からカタユウレイボヤの筋肉分化機構における *Ci-macho1*, *Ci-Tbx6b*, *Ci-Tbx6c*, *Ci-ZicL* の役割が明らかになり, *Ci-Tbx6b* および *Ci-Tbx6c* 遺伝子を中心とした筋肉分化の分子機構の完全なる解明に向けた情報が多く得られた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

T-box 遺伝子群は, 1990年のマウス *Brachyury* 遺伝子の同定以来この15年程の間に次々と見い出されてきた遺伝子である。現在, T-box 遺伝子は T ドメインと呼ばれる DNA 結合ドメインを持つ転写因子をコードする遺伝子ファミリーを構成し, 主に脊椎動物における遺伝子の塩基配列・発現パターン・機能などから5つのサブファミリーの8グループに分けら

れている。本論文では脊索動物尾索類のホヤを選び次のような研究を行っている。

カタユウレイボヤでは2002年末にドラフトゲノムが解読され、その遺伝子モデルは7種類9つのT-box遺伝子を予測したが、本論文の第1部ではそれが正しいかどうかをcDNAをもとに検証した。申請者は共同研究者とともにカタユウレイボヤのゲノムに含まれると予測された全てのT-box遺伝子のcDNAを単離して塩基配列を決定し、確かにカタユウレイボヤが5つのサブファミリー7グループの脊索動物の基本的なT-box遺伝子セットを保持していることを明らかにした。また、申請者らは同時にこれらすべての遺伝子の発現を詳細に解析している。これはゲノムの解読をうまく利用してある動物のT-box遺伝子をすべて特徴づけた点で評価される。この研究結果として、この動物では脊索動物として例外的に*Tbx6*遺伝子が重複・進化して*Ci-Tbx6a*, *Ci-Tbx6b*, *Ci-Tbx6c*の3つになっていることが明らかになった。脊椎動物の*Tbx6*遺伝子は中胚葉形成とくに筋肉細胞分化で重要な役割を担うので、ホヤにおける*Tbx6*遺伝子の重複はホヤ筋肉分化機構の特殊性を反映したためであると考えられた。そこで、本論文の第2部では申請者は*Ci-Tbx6*遺伝子の機能解析を行った。その結果、*Ci-Tbx6a*は筋肉分化には直接的に関与しないこと、*Ci-Tbx6b*と*Ci-Tbx6c*は筋肉分化決定因子としての母性遺伝子*Ci-macho1*が果たす機能のメディエーターとして筋分化に必須であること、ホヤの筋肉細胞分化における筋肉特異的構造遺伝子の発現についてその開始と維持の2つの機構が示唆されているが、*Ci-Tbx6b*および*Ci-Tbx6c*はその開始に必須であることを明らかにした。また、両遺伝子とともにもう一つの遺伝子*Ci-ZicL*が筋分化に必要であることも示した。このように本論文によって、カタユウレイボヤの筋肉分化機構における*Ci-macho1*, *Ci-Tbx6b*, *Ci-Tbx6c*, *Ci-ZicL*の役割が明らかになり、*Ci-Tbx6b*および*Ci-Tbx6c*遺伝子を中心とした筋肉分化の分子機構についての多くの情報が得られた点で評価できる。

申請者の研究は幅広く、また研究論文の公表も進めており、申請者の研究能力は高いものと判断される。

よって本論文は博士（理学）の学位論文として価値あるものと認める。

論文内容とそれに関連した試問の結果合格と認めた。