

氏 名	ほし やま だい すけ 星 山 大 介
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 2366 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	眼の形成を司る遺伝子群の多様化と形態進化の分子機構

論文調査委員 (主 査) 教 授 宮 田 隆 教 授 七 田 芳 則 教 授 上 村 匡

論 文 内 容 の 要 旨

現在の分子進化学は、分子の比較から生物がたどった進化の道筋を再現する分子系統学と、分子進化の中立説に代表される分子そのものの進化機構の解明を目的とする研究分野に分かれて大きく発展してきた。しかし、そもそも分子進化学が目指していた目標は形態進化の分子機構の理解にあった。生物進化と分子進化がどう関連しているかという問題は今後の分子進化学に残された最大の課題といえる。この課題に対する手がかりを得るために、動物の形態の多様化、特に多細胞動物の眼という器官の進化に着目し、その形成を司る遺伝子の起源について解析を行った。三胚葉動物の眼の形成には *Pax* 遺伝子ファミリー、*Six* 遺伝子ファミリー、*eyes absent* 遺伝子、*dachshund* 遺伝子の4つの転写因子（またはそのコファクター）が互いに相互作用し、眼の発生を促進することがわかっている。これらの遺伝子を手綿動物および刺胞動物から単離することを試みた。その結果、*Pax* 遺伝子ファミリー、*Six* 遺伝子ファミリーについて、遺伝子を単離することに成功した。単離された遺伝子を含めて分子系統樹を推定したところ、この2つの遺伝子ファミリーは、手綿動物・刺胞動物と三胚葉動物の分岐以前という動物進化の初期の段階で、遺伝子重複による多様化をすでに完了していたことがわかった。また、*eyes absent* 遺伝子では植物にそのホモログがあることから、眼を形成する遺伝子の起源は少なくとも動物進化の初期の段階までさかのぼり、器官としての眼の進化に先行する。したがって、これらの眼の形成を制御する遺伝子は、もともと別の機能を果たしていた遺伝子が眼の発生を制御する過程に組み込まれたと推察される。この機能の変化の手がかりを得るために、刺胞動物から単離された遺伝子の発現解析を行った。その結果、*Pax* 遺伝子ファミリーの遺伝子 *hypox neuro* は、刺胞細胞に分化する過程の細胞で特異的に発現していることがわかった。ショウジョウバエのホモログである *pox neuro* が神経細胞の分化に関わっていることを考えると、いずれか（あるいは両方）の系統で、関与する発生過程の変化が起きたことが示唆される。

このような機能変化は高等脊椎動物でも起きていることが分子進化速度の解析から示唆される。中立説によれば、遺伝子の進化速度は突然変異率と機能的制約を反映している。よって、進化速度を調べることによって遺伝子の機能変化を間接的に知ることができる。眼の形成に関与する上記遺伝子群の進化速度を調べた結果、これらの遺伝子の進化速度は高等脊椎動物で著しく低下していた。脊椎動物での発現解析の報告とあわせて考察すると、この進化速度の低下は高等脊椎動物において眼の形成以外の機能を新たに獲得したことによる可能性がある。さらに、眼形成遺伝子以外の遺伝子に対する網羅的解析の結果、同様の進化速度の低下が TATA-box binding protein のような転写基本因子を含め他の転写因子にも見られた。一方で、解糖系等の酵素では脊椎動物の進化過程を通じて進化速度の変化は見られなかった。よって、これらの転写因子の進化速度の低下は、脊椎動物における遺伝子数の増加に対応して機能的制約が上昇したことによる可能性がある。すなわち、転写因子の新規の機能獲得が容易に行われることを示唆している。

以上の結果から、多細胞動物の眼は、新たに遺伝子を作り出すことなしに、古い時期に多様化した既存の遺伝子を利用することによって進化したと考えられる。そして、既存の遺伝子を転用するメカニズムとして、転写因子における新規の機能

獲得が有力であることが、分子進化速度の解析から示唆された。

論文審査の結果の要旨

これまでの分子進化学は分子進化の中立説を中心に、分子そのものの進化機構と分子に基づく生物の進化が主要な研究テーマであった。しかし、最も重要なテーマである生物進化の分子基盤、すなわち、遺伝子のどのような変化が生物の進化を引き起こしたのかというそのメカニズムについてはほとんど研究がなされていなかった。申請者の研究は、分子進化学に残された最重要課題の解明に向けて、その糸口を掴むことを目的としてなされたものである。申請者は、動物の形態の多様化に関する分子メカニズムを明らかにするために、多細胞動物の眼という器官の進化に着目した。そして、その形成を司る遺伝子の起源について、分子系統学的解析を行った。

三胚葉動物の眼の形成には、*Pax* 遺伝子ファミリー、*Six* 遺伝子ファミリー、*eyes absent* 遺伝子、*dachshund* 遺伝子の4つの転写因子およびそのコファクターが重要な役割を担うことが知られている。申請者はこれらの遺伝子ファミリーについて、その出現時期と多様化の時期を探るために、多細胞動物中最も原始的なカイメンやヒドラから遺伝子を単離し、塩基配列を決定した。それらの配列に、他の多細胞動物から単離されている既知の配列を含めて分子系統樹を構築し、その起源を推定した。その結果、遺伝子族の遺伝子重複による多様化は多細胞動物の進化のごく初期に集中しており、眼を形成する遺伝子のいくつかについてカイメンやヒドラからそのホモログが単離された。この結果は当初の予想に反し、眼の形成を誘導するこの4遺伝子族の起源は眼という器官を持つ動物の出現に対して大きく先行していることを意味する。カイメンやヒドラには眼という器官がないことを考えると、眼の形成を制御する遺伝子は、もともと別の機能を果たしていた遺伝子が、動物進化の過程で眼を誘導する経路に組み込まれたことを示唆している。申請者は、この遺伝子の機能変化を具体的に探るためにヒドラでの遺伝子発現の解析を試みている。その結果から、*Pax* 遺伝子ファミリーの遺伝子 *pox neuro* が、ヒドラとショウジョウバエのあいだで異なる発生過程を誘導していることが明らかになった。こうした眼の形成を司る遺伝子の起源の解析に加え、分子進化速度の網羅的な解析から、転写因子において劇的な進化速度の変化が見られることを示している。このことは、転写因子の新規の機能獲得が動物の進化に特に大きな影響を与えたことを示唆している。

こうして、眼の形成を司る遺伝子群の起源は眼という器官が動物の進化の過程で出現する以前までさかのぼることが明らかになった。このことは、眼形成遺伝子群の出現が眼の進化の直接の引き金ではなかったことを示している。この知見は、形態とそれを形づくる遺伝子との対応関係を重視する従来の考え方を覆すものであり、形態進化と分子進化の関連を結びつける上で重要な知見である。さらに、申請者は進化速度の解析を通して、遺伝子は進化の過程で新たな機能獲得や転用をしていることを示唆している。このことは、新たな形態の進化には、新しく遺伝子を作るというハードの視点ではなく、既存の遺伝子をいかに利用するかというソフトの視点が重要であることを示している。

このように、申請者は長い間懸案となっていた生物の形態進化と分子進化の関連性に関する研究に正面から取り組み、新しい遺伝子の創成よりも、既存の遺伝子を繰り返し利用することで形態の進化が起きたと結論した。この結論は、今後の生物多様性の分子機構を研究する上で重要な認識であり、その学問的意義は極めて大きいといえる。また、この結論を実証する手段として、遺伝子の発現解析や進化速度の解析を提唱し、今後の研究の方向性を示している点でも、この論文を高く評価できる。

よって、本論文は、理学博士の学位を授与するに十分価値あるものと判断される。なお、平成13年2月5日、主論文および参考論文に報告されている研究業績を中心とし、これに関連した研究分野について口頭試問を行った結果、合格と認めた。