

氏 名	たか だ のり お 高 田 智 夫
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 2506 号
学位授与の日付	平 成 14 年 3 月 25 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	毛顎動物および尾索動物における進化発生学的研究

論文調査委員	(主 査) 教 授 佐 藤 矩 行	教 授 米 井 脩 治	教 授 今 福 道 夫
--------	----------------------	-------------	-------------

論 文 内 容 の 要 旨

受精卵は、それぞれの遺伝的プログラムに従って発生し一個の個体になる。形態の進化は、この連続した個体発生の中での様々な変化の結果として生じる。したがって、動物の進化がいかに起こったかを理解するためには、発生の遺伝的プログラムがどのように変化したのかを理解することが求められる。本論文では動物の進化のメカニズムを理解する研究の一環として、毛顎動物と尾索動物から発生に重要な役割を担う遺伝子を単離し、その発現パターンを解析した。

本論文の第一部では、毛顎動物カエデイソヤムシを使って、脊索動物の脊索形成のキー遺伝子である *Brachyury* 遺伝子の発現パターンを研究している。この動物から *Brachyury* 遺伝子を単離してその発現を調べてみると、まず原腸胚期の原腸の陥入部において認められ、続いて口の形成時期には原腸陥入部と口の陥入部の両部域で発現が認められた。この発現パターンは、これまでに報告されている繊毛性幼生をもつ動物群の *Brachyury* 遺伝子の発現パターンと類似しており、この発現パターンが動物に一般的であると考えられる。ヤムシのその後の発生においては、胚伸長期から孵化後の幼体の一定期間、*Brachyury* が開口部付近の表皮に発現することが認められた。これは他に類を見ないヤムシ特有の発現パターンであろう。

論文の第二部では、より最近におこった進化を理解するために、オタマジャクシ型幼生を発生しなくなったホヤ（無尾ホヤ）を使って、ホヤ胚の脊索形成のキー遺伝子である *Brachyury* および筋肉の発生に関わる *Tbx6* 関連遺伝子の単離を試みている。この研究では、Molgula 科の有尾種 1 種 (*Molgula oculata*) と無尾種 2 種 (*M. occulta* と *M. tectiformis*) を用いている。無尾種のホヤでは脊索および筋肉の予定細胞はできるものの、その分化は起こらない。2 種の無尾ホヤからまず *Brachyury* 遺伝子を単離することができ、その発現を調べてみると、*Brachyury* は両種において、初期原腸胚では全ての予定脊索割球で発現することが認められた。しかし、発生が進んでも *Brachyury* を発現する細胞の数は増加せず、結果的には有尾ホヤよりも少なくなった。また *Brachyury* の発現の消失が有尾ホヤよりも早く、神経胚に至るとその発現はほとんど検出されなくなった。したがって、無尾ホヤにおいて脊索が形成されないのは、*Brachyury* が脊索系列細胞で発現しないことによるものではなく、*Brachyury* の発現制御あるいは *Brachyury* より下流に位置する遺伝子群の発現制御と関連した変化が起こり、これが、有尾種と無尾種の間の違いとなっている可能性が示唆された。また、筋肉の分化に関与する *Tbx6* 関連遺伝子を *M. tectiformis* から単離して調べてみると、この遺伝子も予定筋肉細胞で発現していた。無尾ホヤでは幼生の筋肉アクチン遺伝子が偽遺伝子化していることが報告されているが、この結果は筋肉分化制御のための転写因子遺伝子は活性を保持していることを示唆している。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は二部からなり、第一部では毛顎動物のヤムシを使って、また第二部では通常のオタマジャクシ幼生を生じないホヤを使って進化・発生生物学的研究を展開している。

まず第一部では、毛顎動物カエデイソヤムシの *Brachyury* 遺伝子の発現を調べている。毛顎動物はつい最近まで新口動物の一員と考えられていたが、現在はその系統学的位置が疑問視されている。申請者は研究材料の入手の困難さおよび新しいシステムでの研究の難しさを克服し、この動物での *Brachyury* 遺伝子の発現が原腸陥入部と口陥の両方で認められることを明らかにした。これはこの動物群からの発生遺伝子の単離の最初の報告である。申請者はこの発現パターンが繊毛性幼生をもつ動物群に共通であることを強調している。

Molgula 科のホヤの何種かでは、尾をもつ通常のおたまジャクシ型幼生とは異なる尾をもたない無尾幼生（尾を構成する脊索や筋肉の前駆細胞はできるがこれらの細胞の実際の分化がおこらない）を発生するような進化が起こっている。第二部では、Molgula 科の有尾種 1 種 (*M. oculata*) と無尾種 2 種 (*M. occulta* と *M. tectiformis*) を用いて、無尾幼生の発生のメカニズムを、ホヤ胚の脊索形成のキー遺伝子 *Brachyury* および筋肉の発生に関わる *Tbx6* 関連遺伝子の発現をもとに研究している。まずこれらのホヤから *Brachyury* を単離して調べ、*Brachyury* は無尾ホヤの両種においてその初期原腸胚で全ての予定脊索割球で発現していることを明らかにした。しかし *Brachyury* を発現する細胞数が有尾ホヤよりも少なくなっており、また発現の消失も有尾ホヤよりも早まっていた。申請者は、無尾ホヤにおいて脊索が形成されないのは *Brachyury* が脊索系列細胞で発現しないことによるものではなく、*Brachyury* の発現制御あるいは *Brachyury* より下流で働く遺伝子到有尾種と無尾種の間で違いがあるためである可能性を示唆している。次に、*M. tectiformis* の *Tbx6* 関連遺伝子について調べ、この遺伝子が筋肉で発現していることを示した。この結果は、無尾ホヤでは幼生の筋肉アクチン遺伝子が偽遺伝子化しているという報告に対して、筋肉分化のための転写因子はその活性を保持していることを示している。

これらの研究成果は、無尾ホヤの進化の際の脊索および筋肉の分化の消失は転写因子をコードする基本的発生遺伝子の機能消失によるものではなく、より下位の遺伝子の変化によるものである可能性を指摘したことが評価されよう。

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。