

氏 名	とく 徳 岡 三 紀
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 2915 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	ホヤ胚間充織の分化メカニズムに関する研究

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

脊索動物尾索類のホヤの発生では、受精卵は初めオタマジャクシ型幼生になり、その後幼生が変態して成体ができあがる。成体の外・中・内胚葉性の器官や組織はそれぞれ幼生の別々の細胞に由来するが、その中で成体中胚葉組織の大部分は幼生の間充織と呼ばれる細胞群に起源する。幼生の間充織は、110細胞期胚の A7.6 割球に由来する体幹側細胞と B8.5 および B7.7 割球に由来する狭義の間充織からなるが、将来構成する成体組織の違いなどからそれぞれ異なった性質を持つと考えられている。また一方で、Twist-like1 という一つの bHLH 転写因子が体幹側細胞と間充織細胞の両方の分化に必要であることが報告されている。したがって共通する 1 つの転写因子が複数の系列の間充織細胞分化の鍵として働くにも関わらず、それぞれの系列毎に違いが生じてくるという現象は発生生物学的に興味深い。そこで本論文では、カタユレイボヤおよびユレイボヤを用いて、幼生の間充織、および間充織に由来する成体組織の分化メカニズムの解明を試みた。

論文の第一部では、幼生の間充織細胞分化に関わる分子メカニズムの解明を行った。先行研究をさらに推進する形で、間充織で特異的に発現する遺伝子 9 個を得て、その遺伝子の構造さらには発現パターンの詳細な解析を行った。その結果、A7.6, B8.5, B7.7 のそれぞれに由来する割球によって発現する遺伝子群が異なることが分かった。すなわち、9 個の間充織細胞特異的遺伝子のうち A7.6 では 5 個の遺伝子が、B8.5 で 7 個が、B7.7 で 9 個の遺伝子が発現することがわかった。また、これらの遺伝子は基本的には *Twist-like1* によってその発現が調節されているが、一方で、由来する割球によってまた遺伝子によってそれぞれ異なる調節を受けていることが示された。

次に論文の第二部では、幼生の変態後、幼若体の中胚葉組織形成に至る過程の研究を行った。まず、ユレイボヤを用いて A7.6, B8.5, B7.7 由来間充織の成体における発生運命を改めて追跡し、ユレイボヤ幼生の間充織が成体の中胚葉組織の大部分を形成することを確認した。しかし、B8.5 および B7.7 が主として血球を作り出すのに対して、A7.6 は血球に加えて鰓や胃の形成に関わるなどの違いが認められた。次に、*Twist-like1* が幼生の間充織分化に与えた影響が幼若体の組織形成にまで及ぶかどうかを検証した。その結果、*Twist-like1* の機能を阻害すると血球を初めとして、幼生間充織に由来する成体中胚葉組織のほぼ全てが失われることが分かった。この結果は、幼生の間充織分化に必要な *Twist-like1* が成体中胚葉組織形成にも必須であることを示している。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

動物の発生においては、1 個の細胞である受精卵からさまざまな形態と機能をもった細胞からなる成体の体作りあげられる。脊椎動物の体づくりの過程でどのような分子がどのように働いているのかの研究が精力的に進められているが、いまだ不明な点が多い。その理由の一つは、受精卵から始まる胚細胞の分裂や発生運命の決定(細胞系譜)などを正確に追跡できないためである。ホヤは脊椎動物と基本的に同じ体制を構築するが、その細胞系譜が明らかにされており、系譜に基づいた分化のメカニズムを研究できるという利点を持つ。申請者はこうしたホヤの特徴を最大限に生かした研究を行っている。

ホヤの成体中胚葉組織の大部分は幼生の間充織と呼ばれる細胞群に由来する。幼生の間充織は110細胞期胚の A7.6 割球に由来する体幹側細胞と B8.5 および B7.7 割球に由来する狭義の間充織からなる。これまでの研究から、ホヤの間充織は、将来構成する成体組織の違いなどからそれぞれ異なった性質を持つこと、*Twist-like1* という転写因子遺伝子が体幹側細胞と間充織細胞の両方の分化に必要であることなどが明らかにされている。こうした研究のバックグラウンドのもと本論文では、カタユレイボヤおよびユレイボヤを用いて、幼生の間充織、および間充織に由来する成体組織の分化メカニズムの解明を試みた。論文の第1部では、幼生の間充織で特異的に発現する遺伝子を9個を単離し、その遺伝子の発現パターンの詳細な解析から、A7.6, B8.5, B7.7 のそれぞれに由来する割球によって発現する遺伝子群が異なること、またこれらの遺伝子は基本的には *Twist-like1* によってその発現が調節されていることを明らかにした。これらの結果は多くのデータに基づいており説得力がある。次に論文の第2部では、幼若体の中胚葉組織形成に至る過程の研究を行った。まず、ユレイボヤを用いて A7.6, B8.5, B7.7 由来間充織の成体における発生運命を改めて追跡し、B8.5 および B7.7 が主として血球を作り出すのに対して、A7.6 は血球に加えて鰓や胃の形成に関わることを確かめた。次に、*Twist-like1* が幼生の間充織分化に与えた影響が幼若体の組織形成にまで及ぶかどうかを検証した結果、*Twist-like1* の機能を阻害すると血球を初めとして、幼生間充織に由来する成体中胚葉組織のほぼ全てが失われることが分かった。この結果は、幼生の間充織分化に必要な *Twist-like1* が成体中胚葉組織形成にも必須であることを示しており、発生生物学的に意義のあるものとなっている。

申請者の研究はコントロールの取り方などが緻密で、その結果は非常に説得力の高いものとなっている。本論文によってホヤの成体中胚葉組織形成の分子メカニズムが明らかにされ、その研究内容は国際的にも評価されている。また、論文の公表も進めており、申請者の研究能力は十分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。