

氏名	白井 哲哉
授与した学位	博士
専攻分野の名称	理学
学位授与番号	博甲第3174号
学位授与の日付	平成18年 3月24日
学位授与の要件	自然科学研究科生命分子科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Cross-regulation of EGFR signaling is crucial for functions of the <i>Drosophila</i> homeodomain protein Defective proventriculus (EGFR シグナルのクロストークによる制御はホメオドメイン タンパク質 Defective proventriculus の機能に重要である)
論文審査委員	助教授 中越 英樹 教授 香川 弘昭 教授 上田 均

学位論文内容の要旨

ホメオドメイン型の転写制御因子をコードするショウジョウバエ *defective proventriculus* (*dve*) 遺伝子は、初期発生段階において、中枢・末梢神経系、腹部外胚葉、前胃、中腸中央部で強い発現が観察され、前胃での発現は Wingless (Wg) シグナルによって、中腸での発現は Decapentaplegic (Dpp) シグナルによってそれぞれ制御されている。本研究では、Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) シグナルが腹部外胚葉における *Dve* の発現に必要であること、中腸においても Dpp シグナルと協調的に働き *Dve* の発現に必要であることを明らかにした。

また、将来成虫の脚へと分化する幼虫体内の脚原基においても、*dve* 遺伝子は発現が観察される。ショウジョウバエの成虫脚は遠近軸に沿った分節構造からなり、各分節はジョイント構造によって隔てられている。本研究では、*Dve* が脚原基において遠近軸に沿って発現すること、その後、Notch シグナルによってジョイント形成領域でのみ発現が抑制されていることを明らかにした。また、この Notch シグナルによる *Dve* の発現抑制が、ジョイント形成能獲得に必要であることを明らかにした。さらに、このジョイント形成領域では EGFR シグナルが Notch シグナルと拮抗的に働いており、これらのシグナルのクロストークによって、*Dve* の発現抑制が制御されていることを明らかにした。

以上の結果より、*Dve* の働きは多くの組織において、EGFR シグナルによる制御を受けていることがわかった。*dve* 遺伝子の正確な発現制御は、腸管の吸収機能獲得、翅原基のオーガナイザー能の獲得、脚のジョイント形成能の獲得に必要である。EGFR シグナルは、組織によって異なるシグナル伝達系とクロストークすることによって、細胞の機能獲得に必要な *Dve* の発現を正確に制御していることが明らかとなった。

論文審査結果の要旨

本論文は、ショウジョウバエのホメオボックス遺伝子 *defective proventriculus* (*dve*) の機能発現が Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) シグナルによって制御されることを明らかにした。従来、胚発生期における *dve* 遺伝子の発現は Decapentaplegic (Dpp), Wingless (Wg) などのリガンドによる制御を受けていることが知られていた。一方、*dve* 遺伝子の発現は腹部外胚葉においても観察され、その発生過程に主要な役割を果たす EGFR シグナル伝達因子の変異体解析および強制発現の実験から、腹部外胚葉における *dve* 遺伝子発現は主に EGFR シグナルによって制御されていることを示した。また、中腸内胚葉における *dve* 遺伝子の発現は主に Dpp シグナルによって制御されているが、EGFR シグナルが補助的に要求されることを EGFR の優性阻害型変異分子の強制発現実験によって示した。つまり、同じ遺伝子の発現を誘導する場合でも、組織によってシグナルの要求性が大きく異なることを明らかにした。また、*dve* 遺伝子の時期特異的な遺伝子発現の抑制は、中腸細胞の吸収機能獲得、翅原基のオーガナイザー活性獲得と辺縁部形成に必須であり、翅原基においては Notch シグナルが必要である。脚原基における時期特異的な *dve* 遺伝子発現抑制は、翅原基と同じように Notch シグナルによって制御され、脚分節間をつなぐジョイント構造の形成に必須であることを示した。また、脚原基において Notch シグナルによる抑制を受けない *Dve* 発現領域は EGFR シグナルの活性化領域に対応していた。*dve* 変異体解析の結果から *Dve* にはジョイント抑制活性が存在し、Notch, EGFR シグナルの拮抗的な相互作用によって、*Dve* 発現領域が規定され、正確な位置にジョイント構造が形成されることを示した。本論文は、ショウジョウバエ発生過程における遺伝子発現制御機構に新しい知見を与えるのみならず、脊椎動物の体節形成の分子機構に対しても大きな示唆を与えるものであり、博士の学位に値すると判断した。