

# 論文内容の要旨

申請者氏名 二反田 康秀

せきつい動物の椎骨や肋骨の繰り返し構造は、胚発生中期の一過的構造物である体節に由来する。体節原基である未分節中胚葉の細胞では一群の遺伝子の発現が振動し、その振動が細胞間で同調しているため、未分節中胚葉全体としては後ろ側から前側への波状の遺伝子発現パターンの変動として観察される。体節は未分節中胚葉の前端が周期的にくびれきれることによって形成されるが、波状の遺伝子発現パターンの変動に体節形成が制御されるために、体節形成の正確な周期性および体節の正確な繰り返しパターンが作り出される。したがって発現が振動している一群の遺伝子について、その発現パターンが正確に決められることが、体節形成の必須のメカニズムであることが推定される。本研究では、未分節中胚葉における振動する遺伝子の発現パターン決定に関して2つのことについて明らかにした。

第1に、mRNAの安定性が、振動遺伝子の発現パターンに与える影響を明らかにした。Notch下流の振動遺伝子 *Lunatic fringe (Lfng)* と *Hes7* の転写は、同一の転写制御を受けるため未分節中胚葉の同一領域で起こるが、*Lfng* mRNA は *Hes7* mRNA と比較して未分節中胚葉の狭い範囲に局限して発現することを示した。また、*Lfng* mRNA は *Hes7* mRNA よりも安定性が低く、それが両者の3'-UTRに依存することを示した。さらに、その安定性の違いがmRNAの発現パターンの違いをもたらしていることを、トランスジェニックマウスを使って証明した。これらから動的な遺伝子発現パターンの調節に3'-UTRに依存したmRNAの安定性の制御が関与していることを示した。

第2に遺伝子発現振動のロバスト性のメカニズムを明らかにした。体節形成に必須のシグナル系であるNotchシグナルの抑制因子 *Nrarp* の欠損マウスでは椎骨や肋骨の一部に奇形があることを明らかにした。*Nrarp* 欠損マウス胚では野生型胚に比べて、体節の前後極性の軽微な異常、振動する遺伝子の発現パターンの細胞レベルでの軽微な異常が観察されたので、*Nrarp* 欠損マウス胚は発生中に偶発的に受ける環境変化に脆弱であることが推察された。さらに *Nrarp* 欠損マウス胚を種々の環境変化に暴露したところ、野生型よりもそれらに対する感受性が高いことが明らかになった。数理モデルを構築し解析したところ、振動の同調性に異常があることが推察され、それは表現型と一致していた。これらから *Nrarp* が振動する遺伝子の発現パターンの決定と体節形成のロバスト性に寄与していることが示唆された。

本研究ではこれら2つの点の焦点を当て、動的な遺伝子発現の変化が生物のパターン形成を安定的に行うメカニズムの一部を明らかにした。

# 論文審査結果の要旨

申請者氏名 二反田 康秀

せきつい動物の発生過程における体節の形成は、生物の形態形成・パターン形成の代表的なモデルである。体節均等大きさの細胞塊であり、せきつい動物胚の前後軸に沿って等間隔パターンとして形成される。古くから体節が胚の前側から順番に一つずつ、周期的に形成されることはよく知られていたが、その分子メカニズムは不明であった。近年、胚の体節のもとになる組織で遺伝子の発現が振動しており、その周期性を利用して体節形成が周期的におこなわれることが明らかになってきた。体節のもとになる細胞では、一群の遺伝子の発現が周期的に振動し、それが組織レベルで同調するために、体節のもとになる組織では一群の遺伝子の発現パターンが波状に変化し、それが周期的に繰り返されている。その波状の発現パターンが体節のパターン形成に寄与していることが明らかになっているので、遺伝子振動のパターンが正確に決められるメカニズムを明らかにすることは、生物の形態形成・パターン形成のメカニズムの解明につながる重要なことであるといえる。

申請者はこの論文で、体節形成を制御している動的な遺伝子発現パターンの形成について2つのことを明らかにしている。1つめは遺伝子による発現パターン違いについてである。振動する一群の遺伝子のうち、代表的な遺伝子である *Lunatic Fringe (Lfng)* と *Hes7* は共に体節形成に必須の遺伝子である。共通の転写制御を受けているために、転写される細胞は時空間的に一致しているが、異なる発現パターンを示すことを明らかにし、それぞれの mRNA の 3'-UTR のその差異が依存していることを明らかにした。2つめは発現パターンのロバスト性のメカニズムについてである。動的な遺伝子発現パターンは、化学薬剤や温度変化などの環境変化によって攪乱され、その結果せきつい骨や肋骨の形態異常が引き起こされ、それが奇形の原因となる。申請者は体節形成メカニズムにおける主要なシグナル系である Notch シグナルに注目し、そのフィードバック阻害因子である *Nrarp* を欠損したマウスは、環境変化に対して脆弱であり、動的な遺伝子発現パターンが攪乱されやすいことを明らかにした。またそれが細胞間で振動が同調する能力が低下していることが原因であることを示した。すなわち、*Nrarp* が動的な遺伝子発現パターン形成とそれに引き続く体節形成、骨格形成のロバスト性に寄与していることを明らかにした。

以上のように、本論文は体節形成過程における遺伝子発現振動を利用したパターン形成のメカニズムの一部をあきらかにしたものであり、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士（バイオサイエンス）の学位論文として価値あるものと認めた。