



Title	The role of Xenopus hairy2 for neural crest and anterior neural tissue formation
Author(s)	永友, 寛一郎
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/48786">https://hdl.handle.net/11094/48786</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	ながとも かんいちろう 永 友 寛 一 郎
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 2 1 5 4 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 19 年 9 月 26 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 理学研究科生物科学専攻
学 位 論 文 名	The role of <i>Xenopus</i> hairy2 for neural crest and anterior neural tissue formation (アフリカツメガエルの神経堤・前方神経領域形成における Xhairy2 の役割)
論 文 審 査 委 員	(主査) 招聘教授 宮田 隆 (副査) 教 授 西田 宏記    講 師 伊藤 一男    招聘准教授 橋本 主税

### 論 文 内 容 の 要 旨

アフリカツメガエル初期原腸胚の予定外胚葉は、原腸形成に伴って、神経・神経堤・表皮組織へと分化する。本研究の目的は、この分化機構に注目することで形態形成における基本的機構にせまることであり、その切り口として、転写抑制因子 Xhairy2 に着目した。Xhairy2 は原腸胚期以前より予定外胚葉全域に発現しており、原腸形成に伴って、神経と表皮との境界に発現が限局する。この Xhairy2 が、初期外胚葉の分化にどのように働くか解析した。

まず、外胚葉の各領域で、様々な遺伝子発現が特異的に観察され始める初期神経胚期において、Xhairy2 機能阻害の影響を調べた。神経堤で、Xhairy2 の機能を阻害すると、予定神経堤マーカーである *Slug* や *Foxd3* の発現が減少または消失していた。一過的もしくは部分的に Xhairy2 の発現を有する神経領域前方では、Xhairy2 機能阻害により、一過的にマーカー遺伝子である *Xbf1*・*Xpax6*・*Xrx1* の発現が減衰した。また予定中脳後脳境界マーカー遺伝子である *Pax2* や *En2* の発現も減衰した。また予定視床下部でも Xhairy2 が視床下部の形成に関わる。これらのことから Xhairy2 は外胚葉の様々な領域形成に働くことが示唆された。

特に Xhairy2 機能阻害の影響が顕著であった神経堤に注目すると、さらに発生の進んだ Xhairy2 機能阻害胚では、神経堤細胞に由来する頭部末梢神経・鰓の骨・ヒレ・色素細胞の減少もしくは欠損が観察された。機能阻害の影響が極めて早い時期に観察されること、神経堤由来の組織全般に形成不全が観察されることから、Xhairy2 は予定神経堤が生じる時期から神経堤形成に必須であることが示唆された。次に、この Xhairy2 がどのように神経堤形成に関与するか検討した。まず、Xhairy2 は神経分化抑制に働くことが知られているので、Xhairy2 機能阻害胚で神経分化に関与する遺伝子の発現を調べた。その結果、神経分化マーカーの発現は神経堤では変化していなかった。しかし神経分化に関与し細胞周期を阻害することが知られる *p27<sup>inc1</sup>* の著しい発現が、本来発現していない神経堤を含む領域で観察された。また、この *p27<sup>inc1</sup>* の異所的発現と一致して細胞増殖の減少・アポトーシスの増加が観察された。さらに異所的な *p27<sup>inc1</sup>* は初期神経堤マーカーの発現を減少させた。

以上のことから、Xhairy2 が予定神経堤領域を未分化状態に維持することで神経堤形成に働く可能性が示唆された。Xhairy2 が発現する神経堤・プラコードは特定の時期まで未分化性を維持しなければならない。また Xhairy2 が一過的・部分的に発現を有する神経領域の前方部も、その後方と比較して特定の時期まで神経分化を抑制し、細胞増殖を

維持しなければならない。したがって、今回の実験結果からは神経堤だけにしか言及できないが、細胞の未分化性を維持するメカニズムは **Xhairy2** が関わる他の領域形成にも働いている可能性が考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

永友寛一郎氏の学位論文は、アフリカツメガエルの初期神経発生で、どのような遺伝子発現制御が行われて神経堤の形成や特異化をもたらしているのかを、**Xhairy2** と呼ばれる遺伝子の機能に着目して新しい切り口から見てみようというものです。方法としては、**Xhairy2** の mRNA やアンチセンスモルフォリノを（既知のおおまかな予定運命地図を基礎として）8割球期胚の動物極背側の片側の割球に、**YFP** トレーサータンパク質の mRNA とともに注入するという方法を取り、注入胚のなかで **YFP** が神経原基に実際に分布したものを選別して解析するという注意深い方法をとっています。その結果として、**Xhairy2** は細胞周期の制御因子である **P27<sup>xic</sup>** 遺伝子の発現を制御する事を突き止め、神経堤が特異化される際には細胞がまず増殖状態にある事が必須で、その上で遺伝子ネットワークが働く事を明らかにしました。さらに、脊椎動物に特有の神経堤が進化的に生じた経緯について、**imagination** をかき立てて、モデルを考案するなど、本研究は、実験の量と緻密さ、研究者による考察のいずれにおいても力作であります。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値のあるものと認めます。