OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	E and ID proteins regulate cell chirality and left-right asymmetric development in Drosophila
Author(s)	石橋, 朋樹
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72666
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　石橋 朋樹　）	
論文題名	E and ID proteins regulate cell chirality and left-right asymmetric development in *Drosophila* (EとIDタンパク質によるショウジョウバエ消化管の左右非対称性 および細胞キラリティ制御機構の解明)

論文内容の要旨

体軸形成機構の解明は，多細胞動物の発生を理解する上で中心的な課題の一つである．左右相称動物において，体軸は，前後軸，背腹軸，左右軸からなる．脊椎動物では，左右軸の形成機構が理解されはじめているが，無脊椎動物の左右軸決定機構はいまだ不明な部分が多い．これまで細胞生物学研究室では，多細胞動物全体に適用できる新規な左右非対称性形成機構の解明を目的とし，キイロショウジョウバエにおける順遺伝学的スクリーニングを用いて，左右非対称性形成で働く遺伝子の網羅的探索が行われてきた．

ショウジョウバエ胚の後腸では，遺伝的に決定された左右非対称性が観察される．順遺伝学的スクリーニングから，ショウジョウバエIdオルソログ遺伝子である*extra macrochaetae* (*emc*)の突然変異体において，後腸の左右非対称性に異常が生じることがわかっていた．Idタンパク質は，E-box結合タンパク質(E)とヘテロ二量体を形成し，Eの転写活性を抑制することがわかっている．私は，*emc*遺伝子が，後腸の左右非対称性形成に必要であることを発見した．また，*emc*によってショウジョウバエEオルソログであるDaughterless (Da)の過剰活性化が抑制されることが，後腸の正常な左右非対称性の形成に必要であることを明らかにした．

これまでの研究によって，後腸の左右非対称性は，後腸上皮細胞の左右非対称な形態(細胞キラリティ)の変化によって誘導されるという仮説が提唱されていた．野生型では，右利きエナンチオマーの細胞キラリティが形成されることが，後腸の左右非対称性形成を説明するのに十分であることがわかっている．私は，*emc*突然変異体および*da*過剰発現胚において，細胞キラリティが消失していることを発見した．細胞キラリティの制御には，ショウジョウバエMyosinIDオルソログをコードする*Myosin 31DF*(*Myo31DF*)が関与することがわかっていた．私は，*Myo31DF*の強制発現が，*emc*突然変異体における細胞キラリティの消失および後腸の左右非対称性異常を救済することを発見した．さらに，Emc/Da制御系が，Myo31DFの上流もしくは並列で機能して，後腸上皮細胞の細胞キラリティを形成し，ここで形成された正常な細胞キラリティが，後腸の正常な左右非対称性を誘導することを示唆した．

哺乳類において，E/Id制御系の破綻は，細胞運命決定の異常に起因する様々な疾患原因になることがわかっている．本研究では，Emc/Daが，細胞キラリティなどの細胞の形態制御に関わることを発見した．これは，*E/Id*を原因とする疾患を理解し治療する上で，重要な知見となる可能性がある．

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名	（　石橋　朋樹　）	
	（職）	氏　名
論文審査担当者	主 査　教 授	松野　健治
	副 査　教 授	西田　宏記
	副 査　教 授	佐々木　洋

論文審査の結果の要旨

多細胞動物の発生を理解する上で、軸形成機構の解明は中心的な課題の一つである。左右相称動物において、体軸は、前後軸、背腹軸、左右軸からなる。脊椎動物では、左右軸の形成機構が理解されはじめているが、無脊椎動物の左右軸決定機構はいまだ不明な部分が多い。これまでの研究において、多細胞動物全体に適用できる新規な左右非対称性形成機構の解明を目的とし、キイロショウジョウバエにおける順遺伝学的スクリーニングを用いて、左右非対称性形成で働く遺伝子の網羅的探索が行われてきた。これらの研究で同定された遺伝子の機能解析から、キイロショウジョウバエの左右非対称性形成機構の一端が明らかにされてきた。しかし、同定された遺伝子のうち、その機能が明らかになっているのはほんの一部であり、キイロショウジョウバエの左右非対称性形成機構の理解には至っていないのが現状である。本論文では、キイロショウジョウバエにおける順遺伝学的スクリーニングによってすでに同定されていた *extra macrochaetae* (*emc*) 遺伝子の機能を明らかにすることで、ショウジョウバエの左右非対称性の形成機構に関する新たな知見を得ることを目的に研究が行われた。

ショウジョウバエ胚の後腸では、遺伝的に決定された左右非対称性が観察される。順遺伝学的スクリーニングから、ショウジョウバエ Id オルソログ遺伝子である *emc* の突然変異体において、後腸の左右非対称性に異常が生じることがわかっていた。また、これまでの研究から、Id タンパク質は、E-box 結合タンパク質 (E) とヘテロ二量体を形成し、E の転写活性を抑制することがわかっていた。本論文では、*emc* 遺伝子が、後腸の左右非対称性形成に必要であることが明らかにされた。さらに、*emc* によって、ショウジョウバエ E オルソログである *Daughterless* (*Da*) の過剰活性化が抑制されることが、後腸の正常な左右非対称性の形成に必要であることが明らかにされた。

これまでの研究によって、後腸の左右非対称性は、後腸上皮細胞の左右非対称な形態 (細胞キラリティ) の変化によって誘導されるという仮説が提唱されていた。野生型では、右利きエナンチオマーの細胞キラリティが形成されることが、後腸の左右非対称性形成を説明するのに十分であることがわかっていた。本論文では、これらの知見にもとづいた研究を行い、*emc* 突然変異体および *da* 過剰発現胚において、細胞キラリティが消失していることが明らかにされた。細胞キラリティの制御には、ショウジョウバエ *MyosinID* オルソログをコードする *Myosin 31DF* (*Myo31DF*) が関与することがわかっていた。本論文において、*Myo31DF* の強制発現が、*emc* 突然変異体における細胞キラリティの消失、および、後腸の左右非対称性異常を救済することが示された。さらに、Emc/Da 制御系が、Myo31DF の上流もしくは並列で機能して、後腸上皮細胞の細胞キラリティを形成し、ここで形成された正常な細胞キラリティが、後腸の正常な左右非対称性を誘導することが示唆されている。

哺乳類において、E/Id 制御系の破綻は、細胞運命決定の異常に起因する様々な疾患原因になることがわかっている。本論文において、Emc/Da が、細胞キラリティなどの細胞の形態制御に関わることが明らかにされた。これは、E/Id を原因とする疾患を理解し治療する上で、重要な知見となる可能性がある。これらの研究成果は、細胞生物学や発生生物学研究において新しい見解をもたらしたのみならず、今後、この分野の研究の発展に寄与するもので、理学上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。