



Title	Origin and evolution of the Rax homeobox gene by comprehensive evolutionary analysis
Author(s)	今, 鉄男
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/77573
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

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	今 鉄男
論文題名 Title	Origin and evolution of the <i>Rax</i> homeobox gene by comprehensive evolutionary analysis (眼の発生をつかさどるホメオボックス転写因子 <i>Rax</i> の起源と進化の分子進化的解析)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 ホメオボックス転写因子をコードする<i>Rax</i>遺伝子は、胎生期の間脳およびそれより発生する眼胞に発現が始まり、網膜を含む眼の発生に必須であることが知られている。<i>Rax</i>は、無脊椎動物からヒトに至るまで進化的に良く保存されている。ヒトを含む脊椎動物顎口類においては、<i>Rax</i>のパラログである<i>Rax2</i>が存在し、<i>Rax</i>と配列の類似性が高く、網膜で発現していることが知られている。ヒトの無眼球症や小眼球症の患者においては、ヒト<i>Rax</i>の変異が報告されており、またヒト<i>Rax2</i>の変異が加齢黄斑変性症の患者で報告されている。しかしながら、<i>Rax</i>の起源や進化の詳細はよく分かっていなかった。そこで本研究では、<i>Rax</i>の起源と進化を解明することを目的に、分子進化的解析を行った。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 まず、<i>Rax</i>の起源を推定するために、海綿動物（カイメン）、有櫛動物（クシクラゲ）、平板動物（センモウヒラムシ）、刺胞動物（クラゲ、イソギンチャク、サンゴ）、左右相称動物（ショウジョウバエ、ヒトなど）に属する37種の既知のゲノム配列に対して、<i>Rax</i>の有無を解析した。その結果、海綿動物、有櫛動物、平板動物のゲノムには<i>Rax</i>が見いだされず、刺胞動物と左右相称動物のゲノムにのみ<i>Rax</i>の存在が見いだされた。これにより、刺胞動物と左右相称動物の共通祖先が平板動物と分岐した後に、<i>Rax</i>が誕生したと考えられた。次に、脊椎動物の進化の初期に分岐した円口類（ヤツメウナギ、ヌタウナギ）と顎口類（ヒトなど）の<i>Rax</i>の解析を行った。その結果、円口類のゲノムには<i>Rax</i>が一つしか見いだされず、顎口類ではこれまでの報告に一致して<i>Rax</i>と<i>Rax2</i>の2つのパラログが見いだされた。脊椎動物の<i>Rax</i>同士の系統関係を明らかにするために、2種類の円口類の<i>Rax</i>、7種類の顎口類の<i>Rax</i>、9種類の顎口類の<i>Rax2</i>、4種類の非脊椎動物の<i>Rax</i>を用いて分子系統解析を行った。その結果、円口類の<i>Rax</i>は、顎口類の<i>Rax</i>と<i>Rax2</i>に対して姉妹群を形成した。このことから、顎口類の<i>Rax</i>と<i>Rax2</i>は、円口類と分岐した後の顎口類において遺伝子重複により生成したことが示唆された。顎口類の<i>Rax</i>と<i>Rax2</i>のアミノ酸配列長は、軟骨魚類や硬骨魚類では同程度なのに対して、四足動物では、<i>Rax2</i>のアミノ酸配列長が、<i>Rax</i>に比べて約半分に減少していることが知られている。そこで脊椎動物7種（サメ、スポッテッドガー、シーラカンス、カエル、キンカチョウ、オポッサム、ヒト）の<i>Rax</i>と<i>Rax2</i>の遺伝子構造を比較解析したところ、いずれの<i>Rax</i>および<i>Rax2</i>も3つのエクソンから構成されていた。<i>Rax</i>の開始コドンは、いずれの種においても第1エクソンに存在していた。一方、<i>Rax2</i>の開始コドンは、四足動物以外の3種（サメ、スポッテッドガー、シーラカンス）では、<i>Rax</i>と同様に第1エクソンに存在していたのに対して、四足動物（カエル、キンカチョウ、オポッサム、ヒト）では、第2エクソンに移動していた。このことから、四足動物の共通祖先に生じた<i>Rax2</i>の開始コドンの移動が、<i>Rax2</i>のアミノ酸配列長の短縮の原因となったことが示唆された。最後に、哺乳類に属する86種の既知のゲノム配列に対して、<i>Rax</i>と<i>Rax2</i>の有無を解析した。その結果、<i>Rax</i>は86種すべてにおいて同定されたのに対して、<i>Rax2</i>は独立した5つの系統において欠損を認めた。そこで、<i>Rax</i>と<i>Rax2</i>の非同義置換の頻度を調べたところ、<i>Rax2</i>の非同義置換の頻度の方が、<i>Rax</i>の非同義置換の頻度よりも有意に高いことがわかった。このことから、<i>Rax2</i>の変異の入りやすい傾向が、哺乳類における<i>Rax2</i>の遺伝子消失と関連していることが示唆された。 〔総括(Conclusion)〕 本研究では、<i>Rax</i>の包括的な分子進化的解析により、<i>Rax</i>が刺胞動物と左右相称動物の共通祖先において誕生し、その後脊椎動物顎口類では遺伝子重複により<i>Rax</i>と<i>Rax2</i>が生じ、哺乳類では<i>Rax2</i>が消失する傾向にあることが示唆された。本研究によって、眼の発生のマスター転写因子の一つである<i>Rax</i>の分子進化についての解明が進み、分子進化的な観点から眼の進化を理解する基盤が構築された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 今 鉄男

	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 大阪大学教授 古川 貴久
	副 査 大阪大学教授 菊池 章
	副 査 大阪大学教授 佐藤 真

論文審査の結果の要旨

Rax遺伝子は網膜を含む眼の発生に必須の転写因子をコードし、進化的によく保存されている。ヒトを含む脊椎動物顎口類においては、RaxのパラログであるRax2が存在する。ヒトの無眼球症や小眼球症の患者においては、ヒトRaxの変異が報告されており、またヒトRax2の変異が加齢黄斑変性症の患者で報告されている。論文提出者は、Rax遺伝子の起源と進化を解明することを目的に、既知のゲノム配列に対して分子進化学的解析を行った。Raxの包括的な分子進化的解析により、Raxが刺胞動物と左右相称動物の共通祖先において誕生し、その後脊椎動物顎口類では遺伝子重複によりRaxとRax2が生じ、さらに哺乳類ではRaxに比べてRax2に変異の入りやすい傾向が認められ、Rax2が消失する傾向にあることが示唆された。本研究によって、網膜発生のマスター転写因子であるRaxの分子進化についての解明が進み、分子進化学的な観点から眼の進化を理解する基盤が構築されたことから、論文提出者の研究は、神経発生学と分子進化学研究の発展に寄与することが大である。したがって、本論文は学位論文に値すると考えられる。