



Title	Functional diversification and evolutionary origin of Otx family genes in the vertebrate retina
Author(s)	山本, 悠
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/82343
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、 〈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

論 文 内 容 の 要 旨

氏 名 (山 本 悠)

論文題名

Functional diversification and evolutionary origin of Otx family genes in the vertebrate retina
(脊椎動物の網膜におけるOtxファミリー遺伝子の機能多様化と進化的起源)

論文内容の要旨

Otx family homeobox transcription factors, *Otx2* and *Crx*, are expressed in photoreceptor precursor cells and bind to the consensus DNA-binding sequence, but these two genes have distinct functions in retinal development. To examine functional redundancy of *Otx2* and *Crx*, I analyzed knock-in mouse lines in which *Crx* is replaced by *Otx2* and vice versa. I showed that *Otx2* and *Crx* have nonexchangeable biological functions in photoreceptor development. Next, I analyzed the function of *Otx2* in photoreceptor and bipolar cell development. High levels of *Otx2* induce photoreceptor cell fate but not bipolar cell fate, whereas reduced *Otx2* expression impairs bipolar cell maturation and survival. Moreover, I identified *Otx2* and *Crx* in the lamprey genome using synteny analysis. It suggests that the last common ancestor of vertebrates possesses both *Otx2* and *Crx*. I showed that expression pattern of *Otx2* is different between lampreys and mice. These results suggest that neofunctionalization of *Otx2* occurred in the jawed vertebrate lineage.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (山本 悠)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	古川 貴久
	副 査	教授	山本 亘彦
	副 査	教授	八木 健
	副 査	准教授	橘木 修志

論文審査の結果の要旨

申請者は、網膜視細胞に発現し、細胞運命決定のマスター転写因子Otx2と分化成熟のマスター転写因子Crxの網膜視細胞発生における機能の違いが、分子の性質によるものなのか発現するタイミングによるものなのかという問いに答えるべく、Otx2とCrxの網膜発生における機能の共通性と特異性および起源について解析した。まず、ゲノム上でOtx2とCrxを入れ替えたユニークなマウスモデルを確立して表現型解析を行い、Otx2とCrxは分子として生体機能が明確に異なることを明らかにした。次に、レトロウイルスを用いた細胞系譜解析によってOtx2の発現量と網膜視細胞および双極細胞の発生への影響を調べ、Otx2の発現量を厳密に制御することが網膜の発生に重要であることを示した。さらに、網膜進化と遺伝子の分子進化の観点から、Otx2とCrxの機能の違いについて着目し、新たにヤツメウナギの網膜を使った実験を立ち上げ、脊椎動物の網膜におけるOtx2とCrxの進化的な起源と機能獲得の起源が異なっていることを明らかにした。この研究は網膜発生においてマスター転写因子として機能するOtx2とCrxの機能の特異性と進化的起源を示す新たな知見であり、神経発生学および進化学の発展に寄与するところが大きい。よって、博士の学位を授与するに値するものと認める。