



Title	Roles of numb preventing embryo from antineurogenic effect through the inhibition of Notch signaling in Drosophila
Author(s)	Mujizah, Elzava Yuslimatin
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/98723
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

Abstract of Thesis

Name (ELZAVA YUSLIMATIN MUJIZAH)

Title

Roles of *numb* preventing embryo from antineurogenic effect through the inhibition of Notch signaling in *Drosophila*(Notchシグナルの阻害によってショウジョウバエ胚におけるantineurogenic効果を抑制する*numb*遺伝子の役割)

Abstract of Thesis

The role of *Drosophila numb* in regulating Notch signaling and neurogenesis has been extensively studied, with a particular focus on its effects on the peripheral nervous system (PNS). Previous studies based on a single loss-of-function allele of *numb*, *numb^l* showed an antineurogenic effect on the peripheral nervous system (PNS), which revealed that the wild type *numb* suppresses Notch signaling. In the current study, I examined whether this phenotype is consistently observed in loss-of-function mutations of *numb*. Two more *numb* alleles, *numb^{EY03840}* and *numb^{EY03852}*, were shown to have an antineurogenic phenotype in the PNS. I also found that introducing a wild type *numb* genomic fragment into *numb^l* homozygotes rescued their antineurogenic phenotype. These results demonstrated that loss-of-function mutations of *numb* universally induce this phenotype. Many components of Notch signaling are encoded by maternal effect genes, but no maternal effect of *numb* was observed in this study.

The antineurogenic phenotype of *numb* was found to be dependent on the *Enhancer of split* [*E(spl)*], a downstream gene of Notch signaling. I found that the combination of *E(spl)* homozygous and *numb^l* homozygous suppressed the neurogenic phenotype of the embryonic central nervous system (CNS) associated with the *E(spl)* mutation. This suggests that *numb* is involved in lateral inhibition in the CNS. This idea is consistent with my finding that the number of neuroblasts is reduced in the CNS of *numb^l* homozygotes, suggesting enhanced lateral inhibition. I also uncovered a role for *numb* in regulating neuronal projections. My results further support an important role for *numb* in the suppression of Notch signaling during embryonic nervous system development.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (Elzava Yuslimatin Mu'jizah)		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	教授 松野 健治
	副 査	教授 石原 直忠
	副 査	教授 志賀 向子

論文審査の結果の要旨

動物の発生、恒常性維持には、細胞シグナルを介した細胞間の相互作用が重要な機能を担っている。細胞シグナルのうち、細胞間の直接的接触を介したシグナル伝達において中心的役割を担っているのが、Notch 受容体 (Notch) を介する細胞シグナル (Notch シグナル) である。Notch シグナルは、多細胞動物で進化的に高度に保存されており、ヒトにおいては、その異常がガンなどの疾患の原因となることが知られている。

Notch シグナル伝達の主要なステップについては理解が進んでいるが、各ステップは様々な制御を受けており、これらについては不明な点が多い。これらの制御に関与する因子の中には、Notch シグナルを抑制するものが少数だが存在し、そのうちショウジョウバエからヒトまで保存されているのが *Numb* である。一般に、抑制因子をコードする遺伝子の機能が喪失すると、細胞シグナルの亢進が起こる。Notch シグナルの亢進は、様々な病態と関連することから、学位申請者は、*numb* 遺伝子の機能に興味を持ち、本学位論文においてその解析を実施した。

これまでのショウジョウバエ *numb* 遺伝子の研究のほとんどは、*numb* の対立遺伝子の一つである *numb^l* のみを用いて行われていた。このため、これまでに報告されていた表現型が、*numb* の機能喪失型突然変異に普遍的なものかどうかは不明であった。本研究では、複数の *numb* 対立遺伝子の表現型を比較解析することで、胚の末梢神経系の神経細胞分化抑制が、*numb* 機能喪失突然変異で普遍的に認められることを明らかにした。この結果は、野生型 *numb* は、抹消神経系において Notch シグナルを抑制していることを示している。

これまでの研究では、野生型 *numb* による Notch シグナルの抑制が、Notch シグナルのいずれの下流経路を介しているのかが不明であった。胚の神経系において、Notch シグナルは、様々な下流経路を介して細胞運命を決定していることが知られていた。本研究によって、*numb* 突然変異において、*Enhancer of split* 遺伝子に依存する Notch シグナルが亢進していることが明らかにされた。この研究の過程で、*numb* は、胚の中枢神経においても Notch シグナルを抑制していることが示唆された。そこで、中枢神経系における神経幹細胞のマーカーである *hunch back* の発現を指標として、*numb* 突然変異の中枢神経系における神経幹細胞の分化異常を調べた。その結果、*numb* 突然変異では、神経幹細胞数の減少は認められなかった。したがって、野生型 *numb* は、野生型胚の中枢神経系においては Notch シグナルを抑制していないことが示唆された。

numb 遺伝子の胚神経系の形成における機能を調べるために、胚中枢神経系と抹消神経系の神経線維を観察した。その結果、*numb* 突然変異において、中枢神経系の神経線維に異常は認められなかったが、抹消神経系のうちの運動神経において、その軸索の配向が乱れ、長さが短くなることがわかった。この結果は、野生型 *numb* は、運動神経の神経線維が正常に伸長するために必要であることを示唆している。

これらの研究成果は、細胞生物学、発生生物学、神経科学の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) の学位論文として価値あるものと認める。