

氏 名 松岡 信弥

学位（専攻分野） 博士（理学）

学位記番号 総研大甲第 1432 号

学位授与の日付 平成 23 年 3 月 24 日

学位授与の要件 生命科学研究科 遺伝学専攻
学位規則第 6 条第 1 項該当

学位論文題目 Maintenance of undifferentiated state of stem cell
precursors: the role of novel gene *gone early* in the
Drosophila ovary

論文審査委員 主 査 教授 相賀 裕美子
准教授 高野 敏行
准教授 酒井 則良
准教授 鈴木 えみ子
教授 小林 悟

論文内容の要旨

Here I show that novel gene *gone early* is involved in prevention of PGC differentiation. *gone*

Many classes of sexually reproducing animals are equipped with germline stem cells (GSCs). GSCs are undifferentiated cells and have an ability to produce not only gamete but also GSCs themselves after every cell division. This self-renewal ability of GSCs allows animals to produce gamete unlimitedly to maximize success in fertilization during reproductive period. *Drosophila* is one of such organisms that possess GSC systems.

During the larval stage, *Drosophila* ovary is filled with stem cell precursors, primordial germ cells (PGCs), which are kept in an undifferentiated state. At pupal stage, some of PGCs start to differentiate to oocytes/nurse cells, but the rest of PGCs are selected as GSCs and remain in an undifferentiated state. A previous study has shown that it is a crucial step to prevent PGCs from differentiation to establish adequate number of GSCs. However, how PGC differentiation is suppressed prior to GSC establishment is largely unknown.

early encodes a putative non-peptidase. When *gone early* is over-expressed in PGCs in which it is endogenously expressed, PGC differentiation is excessively blocked. In contrast, in *gone early* mutant, the increased number of differentiating germ cells is observed and this phenotype can be rescued by expressing *gone early*, suggesting that *gone early* is responsible for the phenotype. *gone early* prevents PGC differentiation by means of suppressing EGF signaling, which is for the first time addressed to promote PGC differentiation in this study. In the double mutant of *gone early* and *argos*, a negative regulator of EGF signaling, the number of PGCs is much lower than in wildtype and as a consequence, the adequate number of GSCs are not established. This data demonstrates that maintaining PGCs in an undifferentiated state is prerequisite to establish the proper number of GSCs.

博士論文の審査結果の要旨

生殖細胞は次世代に遺伝情報を伝える重要な細胞で、個体の発生過程で一定数の始原生殖細胞 (PGC) が未分化状態で維持されることが適切な数の生殖幹細胞(GSC)の形成に必要なことが知られている。これまでに、多くの生物で生殖幹細胞の維持機構に関する研究がおこなわれてきたが、その前段階であるPGCの維持機構についての知見は少ない。松岡君は、ショウジョウバエの卵巣をモデル系として、変異体の解析からCG9634(flybase)という遺伝子産物がPGCの分化の抑制に重要な機能をもつことを明らかにし、*gone early* (*goe*)と命名した。松岡君は (1) *goe*遺伝子を発現している細胞がPGCを含む未分化な生殖細胞であること、(2) *Gone early*タンパク質が膜貫通型タンパク質で細胞膜に発現すること、(3) *Gone early*タンパク質の細胞外ドメインが切断されて分泌型になる可能性があることを示した。さらに、(4) *goe*遺伝子を欠損する変異体ではPGCが早期に分化すること、またこの遺伝子を過剰に発現した生殖細胞は、分化が抑制されることを明らかにした。またこの変異体の表現型は*goe*遺伝子の導入により完全に回復することから、この遺伝子が責任遺伝子であることを証明した。次に松岡君は、活性型EGFリガンドの過剰発現や*goe* とEGFシグナルに対して負のフィードバック作用を持つ*argos* の2重変異体を作製し、*goe* 遺伝子のPGC維持における分子メカニズムにはEGFシグナルが関与することを発見した。即ち、彼は幼虫期の卵巣の体細胞においてEGFシグナル系が活性化しており、この活性化の結果として体細胞からのシグナルがPGCに作用しPGCの分化を促進すること、そして*Gone early*がこのEGFシグナルを抑制することにより、PGCの未分化性を維持することを強く示唆する結果を得た。

以上のように、松岡君の研究は、これまで解析が困難であったため、ほとんど知見の無かった幼虫期の生殖細胞の未分化性維持の問題に挑戦し、PGC から分化の開始にはEGFシグナルが関与することし、そして将来GSCを形成するPGCを未分化状態に維持するためには、EGFシグナルを抑制する*gone early*が非常に重要な働きをもつことを緻密な遺伝学的解析により示した。審査員全員で審査した結果、松岡君の論文は、幼虫期におけるPGCの維持機構にアプローチしたオリジナリティの高い研究内容を持ち、本大学院における学位授与の水準を十分に満たすと判断した。