

(第5号様式)

学位論文審査の結果の要旨

氏 名	NAGGANATHA SUGANTHAN RAVI
審査委員	主査 阿部 俊之助 副査 森田 勇人 副査 受田 浩之 副査 田辺 信介 副査 深田 和宏

論 文 名

Evolutionary, molecular, and expression studies on YGHL gene family (YGHL 遺伝子ファミリーの分子構造進化、発現、および機能に関する研究)

本学位論文において、申請者は、ブリ脳下垂体 cDNA 発現ライブラリーを抗サケ GH 抗体を用いて分離された *YGHL1(HIG1)* および *YGHL2(MKRN2)* の発現と機能の解明を行った。このうち *YGHL1* は、のちに別の研究者により、肝臓においては低酸素環境誘導であると報告されているが、本論文では脳下垂体をはじめ脳や心臓など、肝臓と筋肉を除く多くの臓器で構造的に発現していること、ならびにプロモーター領域の解析により低酸素誘導因子のほか cAMP 応答因子の制御下にあることを見出し、構造的発現のモデルを構築した。また、脳下垂体が生産する主要ホルモンのひとつである GH も cAMP 応答制御下であり、*YGHL1* の発現と GH の発現に密接な関連があることが示唆された。

一方、*YGHL1* は遺伝子ファミリーとして動植物に広く分布しているが、本研究においてデータベース解析を進めた結果、そのうち脊椎動物の *YGHL1* ファミリーは、脊椎動物への進化の直前の下等無脊椎動物であるホヤに存在する *YGHL1* がソース遺伝子となり、進化の過程で生じた少なくとも 2 回のゲノムの重複によって 4 個程度の基本パラログにより構成されるファミリーに進化したことが解明された。さらにその進化の過程で核内受容体遺伝子 (NR) ファミリーなどと隣接しながらそれらの遺伝子とともに協調進化し、数本の染色体に別れて存在するようになったことも明らかとなった。これらの *YGHL1* のパラログのひとつが、マウスゲノムにおいて 5'側に隣接の独立の遺伝子と転写レベルの融合遺伝子産物として発現することが見出され、その機構と局在を解明した。その結果、ミトコンドリアなどの電子伝達に関与するユビキノンメチル基転移酵素ドメインタンパク質 (Mett17a2) を N 末端側とし *YGHL1* ドメインを C 末端側とする融合産物で、この *YGHL1* 側がミトコンドリア標的シグナルとして機能して本来細胞質局在である Mett17a がミトコンドリアに標的するようになることを発見し、この融合遺伝子のマ

ウス腎臓における重要な役割の解明の突破口を開いた。

引き続き、*YGHL2* の発現と機能解析をゼブラフィッシュの受精卵を用いて取り組み、発生における *YGHL2* の詳細な発現パターンを初めて解明した。この *YGHL2* は真核生物に見出される 6 個の亜鉛フィンガーモチーフの特有な配置をもつ Makorin ring zinc finger protein (MKRN) をコードする遺伝子 (*MKRN*) のファミリーで、*MKRN1* をソース遺伝子として魚類進化の過程で生じた *MKRN2* と呼ばれるパラログとして最初に発見されたものであり、脊椎動物固有の役割をもつ遺伝子である。この研究の結果、*YGHL2* は、初期胚において神経管や脳、視覚器官などの脊椎動物において高度に進化した器官の形成に関与している可能性が明らかにされた。さらに *YGHL2*(*MKRN2*) とそのソース遺伝子である *MKRN1* のプロモーター部位の詳細な解析の結果、化学物質および重金属などに反応する因子に結合する配列を発見し、環境評価や汚染の影響評価、あるいは、産物の安全性評価などの指標や研究開発に有用であることを示した。

本論文の公開審査会は、平成 26 年 2 月 1 日に愛媛大学農学部において開催され、論文発表とこれに関連する質疑応答が行われた。引き続き行われた学位論文審査委員会において本論文の内容について審査が行われた。その結果、本学位論文は、脊椎動物の発生や成長にかかわる遺伝子が果す器官の分化や形成に関する有用な知見を多く含んでおり、バイオテクノロジーによる食糧増産や環境評価指標として食の安全評価などへの応用展開の基礎としての価値を有するのみならず、生理学、内分泌学、分子生物学、細胞生物学、発生学、環境科学などの、さまざまな学問分野・領域にまたがる境界領域分野に属する研究であると認定され、5 人の審査委員全員が一致して博士（学術）の学位を授与するに値すると判定した。