

氏名	HAMDY ALY MOHAMED ALY		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	学術		
学位授与番号	博甲第	5819	号
学位授与の日付	平成30年 9月27日		
学位授与の要件	自然科学研究科 地球生命物質科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	Molecular players affecting the biological timer system to determine pupation timing in <i>Drosophila</i> (ショウジョウバエの蛹化タイミングを決める生物タイマーシステムに影響を及ぼす分子)		
論文審査委員	教授 上田 均	教授 富岡 憲治	教授 中越 英樹
学位論文内容の要旨			
<p>Animal development relies essentially on the spatiotemporal regulation of gene expression. In <i>Drosophila</i>, Blimp-1 has been identified as a binding factor to the promoter region of the <i>βftz-fl</i> gene which is expressed at the mid prepupal stage, and whose temporally restricted expression is essential for the prepupal development and precise timing of pupation. Blimp-1 is unstable, and its rapid disappearance is required for the proper timing of <i>βftz-fl</i> expression and pupation, however, the mechanism underlying its temporal control is poorly understood. To investigate the post-translational regulatory mechanisms of Blimp-1, I first examined whether the degradation speed of Blimp-1 is affected by inhibition of proteasome activity. Results revealed that Blimp-1 degradation is suppressed upon treatment with proteasome inhibitor MG132. Moreover, pupation timing in several mutants of 26S proteasome subunit genes was significantly delayed. To know how Blimp-1 was recognized by proteasome, I analyzed pupation in mutants of FBXO11, which have been shown previously to recruit Blimp-1 for proteasomal degradation in <i>C. elegans</i> as a component of SCF-ubiquitin ligase complex. Analysis revealed that the pupation timing is also delayed in all of the examined FBXO11 mutants. Furthermore, delay in pupation timing in FBXO11 mutant is suppressed by induction of βFTZ-F1, and fat body-specific knockdown of proteasomal activity induced a delay in pupation timing. Altogether, these results suggest that Blimp-1 is targeted to proteolysis by ubiquitin-proteasome system (UPS) recognized by FBXO11 and that the degradation of Blimp-1 in fat body is important to determine pupation timing.</p>			

論文審査結果の要旨

生物の発生には、時間および部位特異的に正確な遺伝子の発現が必要である。キイロシヨウジヨウバエでは、転写抑制因子Blimp-1が*ftz-fl*遺伝子の発現を抑制することにより、*ftz-fl*遺伝子の発現のタイミングを決定し、それによって適切なタイミングでFTZ-F1が発現することが前蛹期の発生に必要なとともに、正確な蛹化タイミングの決定にもかかわる。このBlimp-1は、その発現がエクダイソンによって誘導され、エクダイソンレベルの低下とともに生産が停止することはわかっているが、Blimp-1の分解の機構、また、その機構が蛹化タイミングにかかわるかどうかは明らかではなかった。Hamdy君は器官培養系を用いた解析により、proteasome阻害剤でBlimp-1の分解が阻害されること、また、26S proteasomeの複数のサブユニットの変異株で蛹化タイミングが遅れることを示し、26S proteasomeがBlimp-1の分解にかかわることを示した。次に、26S proteasomeにターゲットタンパクを誘導するのに必要な因子のひとつであるFBXO11の変異株あるいはそのRNAi法によるノックダウンで蛹化タイミングが遅延することを示し、Blimp-1がFBXO11を介して26S proteasomeにリクルートされて分解されることを示唆することができた。さらに、26S proteasomeサブユニットの変異株とFBXO11の変異株でBlimp-1分解速度が低下することを示し、これらの変異株での蛹化タイミングの遅延がBlimp-1の分解速度の低下による可能性が高いことを示した。一方、FBXO11変異株での蛹化タイミングの遅延は、蛹化タイミングを決定するタイマーシステムの下流因子であるFTZ-F1の誘導によって回復されること、また、脂肪体特異的なFBXO11ノックダウンで蛹化タイミングが遅延することから、既に同定されている脂肪体で働く蛹化タイミングを決定するタイマーシステムにおいて、Blimp-1分解速度が蛹化タイミングの決定に重要であることを示した。

以上の結果は、発生過程におけるタイマーの分子機構とその役割を明らかにする発生生物学分野において意味のある解析であり、博士論文に相当すると判断される。