

# ショウジョウバエ学習記憶中枢の形成と 制御遺伝子網の分子遺伝学的解析

(課題番号 13440224)

平成13年度～平成14年度科学研究費補助金

(基盤研究(B)(2)) 研究成果報告書

平成15年4月

研究代表者 古久保（徳永）克男

(筑波大学生物科学系助教授)



## はしがき

本報告書は、平成13年度～平成14年度にかけて日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究(B)(2)の助成のもとに行った「ショウジョウバエ学習記憶中枢の形成と制御遺伝子網の分子遺伝学的解析」（課題番号 134402247）の研究成果をまとめたものである。

本研究は、旧来多くの脳発生研究者が材料とする脊椎動物ではなく、強力な遺伝学と豊富な分子発生学的知見が蓄積するショウジョウバエを材料に選び、学習記憶中枢の形成と制御遺伝子網の分子レベルでの解明を目的に展開された。ショウジョウバエ脳の初期形成は、*otd/Otx*, *ems/Emx* などの進化的に保存された脊椎動物と共通の遺伝的プログラムに制御される。加えて我々の研究結果は、その学習記憶中枢の形成にも、脊椎動物の学習記憶中枢と共通する *Pax-6* 遺伝子を中心とした遺伝子機構が存在することを明らかにした。これらの研究結果は、ショウジョウバエ脳研究の枠を超えて、脊椎動物脳の学習記憶構造の形成と可塑性の解析のためにも重要な知見を与えるものであり、この2年間の業績を基礎にさらに数多くの重要な研究が新たな展開をしつつあるところである。

本研究は、研究室の多くの大学院生、特別研究員の人たちによる協力によって可能となったものである。研究協力者として記して感謝したい。また、Walter J. Gehring 教授 (Basel, Switzerland), 西駕秀俊博士 (東京都立大学)、伊藤啓博士 (基礎生物学研究所)、栗崎健博士 (基礎生物学研究所) をはじめ、国内外の多くの方の協力を得た。それぞれの貴重な御支援とご指導に心から感謝するものである。

## 研 究 組 織

### 研究代表者

古久保（徳永）克男 筑波大学・生物科学系・助教授  
現在の専門：発生生物学、神経生物学 学位：理学博士  
研究役割分担：ショウジョウバエ脳突然変異株の分子生物学的解析  
および研究の総括

### 研究分担者

中川 リリア 筑波大学・生物科学系・講師  
現在の専門：神経生物学 学位：農学博士  
研究役割分担：ショウジョウバエ神経細胞の生理学的神経生物学解  
析

丸尾 文昭 筑波大学・生物科学系・助手  
現在の専門：発生生物学 学位：理学博士  
研究役割分担：ショウジョウバエ脳突然変異株の遺伝学的解析

### 海外共同研究者

Walldorf Uwe ドイツ連邦シュツツガルト・ホエンハイム  
大学・遺伝学部門・助教授  
現在の専門：発生遺伝学 学位：理学博士  
研究役割分担：ショウジョウバエ神経系形成遺伝子の分子生物学的  
解析

## 研究協力者

長尾智子	筑波大学生物科学研究科
来栖光彦	筑波大学生物科学研究科及び学術振興会特別研究員
安達在嗣	筑波大学生物科学研究科
河内 浩	筑波大学生命環境科学研究科 構造生物学専攻
林 誠	筑波大学生命環境科学研究科 構造生物学専攻
戸田浩史	筑波大学生命環境科学研究科 構造生物学専攻
本庄 賢	筑波大学生物学類
戸谷洋子	筑波大学生物学類

## 研 究 経 費

平成13年度            12、200 千円

平成14年度            3、400 千円

---

計                      15、600 千円

# 研 究 発 表

## (1) 雑誌論文

1. Kurusu, M., Nagao, T., Walldorf, U., Flister, S., Gehring, W. J., and **Furukubo-Tokunaga, K.** (2000). Genetic control of the development of the mushroom bodies, the associative learning centers in the *Drosophila* brain, by the *eyeless*, *twin of eyeless* and *dachshund* genes. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 97, 2140-2144.
2. Nagao, T., Endo, K., Kawauchi, H., Walldorf, U., and **Furukubo-Tokunaga, K.** (2000). Patterning defects in the primary axonal scaffolds caused by the mutations of the *extradenticle* and *homothorax* genes in the embryonic *Drosophila* brain. **Dev. Genes Evol.** 6, 289-299.
3. Adachi, Y., Nagao, T., Saiga, H., and **Furukubo-Tokunaga, K.** (2001). Cross-phylum regulatory potential of the ascidian *Otx* gene in brain development in *Drosophila melanogaster*. **Dev. Genes Evol.** 211, 269-280.
4. Kurusu, M., Awasaki, T., Masuda-Nakagawa, L. M., Kawauchi, H., Ito, K., and **Furukubo-Tokunaga, K.** (2002). Embryonic and Larval Development of the *Drosophila* Mushroom Bodies: Concentric Layer Subdivisions and the role of *fasciclin II*. **Development**, 129, 409-419.
5. Furukubo-Tokunaga, K. (2002). Homeobox and nervous system development. in *Encyclopedia of Neuroscience*. Elsevier, New York, in press.
6. 安達 在嗣, **古久保-徳永 克男** (2002), 「*Otx* 遺伝子の機能的互換性が示す脳の起源」 比較生理生化学 19(2) : 146-152.

## (2) 口頭発表

### 国内の招待講演とセミナー

1. 古久保 - 徳永 克男「ショウジョウバエ脳形成機構の分子遺伝学的解析」東京都立大学生物学教室セミナー（2000. 1）東京都立大学。
2. 来栖光彦、古久保 - 徳永 克男「Pax6 および Tlx 相同遺伝子によるショウジョウバエ嗅覚学習中枢の発生制御」国立遺伝学研究所研究会「発生過程における遺伝子発現ネットワークの解明とインフォマティクス」（2000. 3）国立遺伝学研究所。
3. 安達在嗣、古久保 - 徳永 克男「ホヤ Otx 遺伝子によるショウジョウバエ脳の発生救助」国立遺伝学研究所研究会「発生過程における遺伝子発現ネットワークの解明とインフォマティクス」（2000. 3）国立遺伝学研究所。
4. 古久保 - 徳永 克男「ショウジョウバエ学習記憶中枢の形成と遺伝子支配」（2002. 8）分子細胞生物学研究所セミナー、東京大学。
5. 古久保 - 徳永 克男「ショウジョウバエ学習記憶中枢の形成と遺伝子支配」（2003. 3）神経科学セミナー、東京都神経科学総合研究所。
6. 来栖光彦、古久保 - 徳永 克男「ショウジョウバエにおけるキノコ体神経芽細胞の分裂制御：核内レセプター型転写因子 tailless の機能的な重要性」（2003. 3）発生・再生医学セミナー、理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター。



## 海外招待講演とセミナー

1. Kurusu, M., Nagao, T., Walldorf, U., Flister, S., Gehring, W. J., and **Furukubo-Tokunaga, K.** (2000). "Genetic control of the development of the mushroom bodies, the associative learning centers in the *Drosophila* brain." EMBO International Workshop "Master control genes in development and evolution", Ascona, Switzerland.
2. **Furukubo-Tokunaga, K.** (2000). "Genetic control of early development of complex brain centers in *Drosophila*." The 16th International Symposium in Conjunction with Award of the International Prize for Biology", Tokyo, Japan.
3. **Furukubo-Tokunaga, K.** (2002). Early development of the mushroom bodies in *Drosophila*, Department of Biological Sciences, Stanford University, U. S. A.
4. **Furukubo-Tokunaga, K.** (2002). Early development of the mushroom bodies, centers for olfactory learning in the *Drosophila* brain, Department of Cell Biology, Biozentrum, University of Basel, Switzerland.

## その他の学会発表

### 国内学会

1. 来栖光彦、長尾智子、Uwe Walldorf, Susanne Flister, Walter J. Gehring, **古久保-徳永 克男** (2000) *eyeless*, *twin of eyeless*, *dachshund* によるショウジョウバエキノコ体の発生支配。第33回日本発生生物学会、高知。
2. 来栖光彦、岡部正隆、**古久保 - 徳永 克男** (2000) 核内レセプター型転写因子 *tailless* のショウジョウバエキノコ体形成における機能解析。第23回日本分子生物学会、神戸。

3. 河内浩、加藤正行、安達在嗣、来栖光彦、Uwe Walldorf、古久保-徳永 克男 (2000) ショウジョウバエキノコ体前駆細胞で発現する遺伝子のスクリーニングと機能解析。第 23 回日本分子生物学会、神戸。
4. 来栖 光彦、岡部 正隆、古久保-徳永 克男 (2001) ショウジョウバエ脳におけるキノコ体神経芽細胞の分裂制御：核内レセプターtailless の機能的な重要性。ショウジョウバエ研究会、三島。
5. 安達在嗣、河内浩、Bernd Hauck, Uwe Walldorf、古久保-徳永 克男 (2001) キノコ体形成過程における *eyeless* 遺伝子の転写制御領域解析。ショウジョウバエ研究会、三島。
6. 河内浩、安達在嗣、加藤正行、林 誠、塩野克宏、Walldorf, Uwe、古久保-徳永 克男 (2001) ショウジョウバエキノコ体前駆細胞で発現する遺伝子のスクリーニングと発現解析。ショウジョウバエ研究会、三島。
7. 安達在嗣、古久保-徳永 克男 (2002) ショウジョウバエキノコ体形成過程における *eyeless* 遺伝子発現制御領域解析。昆虫ワークショップ、葉山。
8. 来栖光彦、栗崎健、マスダ-中川リリア、河内浩 古久保-徳永 克男 (2002) Embryonic and Larval Development of the *Drosophila* Mushroom Bodies: Concentric Layer Subdivisions and the role of *fasciclin II*. 第 35 回日本発生生物学会 横浜。
9. 安達在嗣、河内浩、Bernd Hauck、Uwe Walldorf、古久保-徳永 克男 (2002) キノコ体形成過程における *eyeless* 遺伝子の転写制御領域解析。第 35 回日本発生生物学会、横浜。

10. 林 誠, 河内 浩, 加藤 正行, 塩野 克宏, 古久保-徳永 克男 (2002) ショウジョウバエキノコ体前駆細胞で発現する発生制御遺伝子のスクリーニング。第 35 回日本発生生物学会、横浜。
11. 安達在嗣、河内浩、Jason Clements<sup>3</sup>、Bernd Hauck、Yuan Yuan Kang、戸谷 洋子、Uwe Walldorf、古久保-徳永 克男 (2002) Genetic control of mushroom body development by the Pax-6 genes in the *Drosophila* brain. Patrick Callaerts. 第 25 回日本分子生物学会年会、横浜。
12. 林 誠, 河内 浩, 加藤 正行, 塩野 克宏, 古久保-徳永 克男 (2002) ショウジョウバエキノコ体前駆細胞で発現する発生制御遺伝子のスクリーニング。第 25 回日本分子生物学会年会、横浜。

#### 国際学会

1. Kurusu, M., Nagao, T., Walldorf, U., Flister, S., Gehring, W. J., and **Furukubo-Tokunaga, K.** (2000). "Genetic control of the development of the mushroom bodies, the associative learning centers in the *Drosophila* brain." 41st Annual *Drosophila* Research Conference, Pittsburgh, U. S. A.
2. Kurusu, M., Nagao, T., Walldorf, U., Flister, S., Gehring, W. J., and **Furukubo-Tokunaga, K.** (2000). "Genetic control of the development of the mushroom bodies, the associative learning centers in the *Drosophila* brain by the *eyeless*, *twin of eyeless* and *dachshund* genes." Cold Spring Harbor Meeting "Axon Guidance and Neural Plasticity", Cold Spring Harbor, New York, U. S. A..
3. Kurusu, M., Nagao, T., Walldorf, U., Flister, S., Gehring, W. J., and **Furukubo-Tokunaga, K.** (2000). "Genetic control of early

development of the mushroom bodies, the associative learning centers in the *Drosophila* brain." 8th European Symposium on *Drosophila* Neurobiology, Alicante, Spain.

4. Adachi Y. Nagao T., Saiga H., and **Furukubo-Tokunaga K.** (2000). "Cross phylum potentials of the ascidian Otx gene in brain development in *Drosophila melanogaster*." 8th European Symposium on *Drosophila* Neurobiology, Alicante, Spain.
5. Adachi, Y., Kawauchi, H., Kato, M., Kurusu, M.1, Walldorf, U., and **Furukubo-Tokunaga, K.** (2001). Functional analysis of evolutionary conserved regulatory genes in the development of the mushroom bodies, centers for learning and memory in the *Drosophila* brain. 14th International Congress of Developmental Biology, Kyoto.
6. Kawauchi, H., Hauck, B., **Furukubo-Tokunaga, K.**, and Walldorf, U. (2001). Regulatory elements controlling the *eyeless* gene in the development of the brain and eyes in *Drosophila*. 14th International Congress of Developmental Biology, Kyoto.
7. Kurusu, M. Okabe and K. **Furukubo-Tokunaga.** (2001). Proliferation control of the mushroom body neuroblasts: functional requirement of a nuclear receptor gene, *tailless*, in the *Drosophila* brain. 14th International Congress of Developmental Biology, Kyoto.
8. Adachi, Y., Clements, J., Hauck, B., Kang, Y. Y., Kawauchi, H., Walldorf, U., **Furukubo-Tokunaga, K.**, and Callaerts, P. (2001). Expression of *eyeless* in the *Drosophila* brain depends on a complex enhancers. Cold Spring Harbor Meeting "Neurobiology of *Drosophila*", Cold Spring Harbor, New York, U. S. A..
9. Kurusu, M., Awasaki, T., Masuda-Nakagawa, L. M., Kawauchi, H., Ito,

- K., and **Furukubo-Tokunaga, K.** (2001). Embryonic and Larval Development of the *Drosophila* Mushroom Bodies: Concentric Layer Subdivisions and the role of *fasciclin II*. Neural Organization and Plasticity in the Microbrain System, Tsukuba.
10. Kurusu, M., Awasaki, T., Masuda-Nakagawa, L. M., Kawauchi, H., Ito, K., and **Furukubo-Tokunaga, K.** (2001). Embryonic and Larval Development of the *Drosophila* Mushroom Bodies: Concentric Layer Subdivisions and the role of *fasciclin II*. 43rd Annual Drosophila Research Conference, San Diego, U. S. A.
  11. **Furukubo-Tokuanaga, K.**, Kurusu, M., Adachi, Y., and Masuda-Nakagawa, L. M. (2002). early development of the *Drosophila* mushroom bodies. 9th European Symosium on Drosophila Neurobiology, Dijon, France.
  12. Adachi, Y., Hauck, B., Kawauchi, H., Totani, Y., Clements, J., Kang, Y. Y., Walldorf, U., **Furukubo-Tokunaga, K.**, and Callaerts, P. (2003). Conserved regulatory elements of the *Drosophila eyeless* gene for the expression in the brain. 44th Annual Drosophila Research Conference, Chicago, U. S. A.

### (3) 図書

古久保 - 徳永 克男 (2002) 「ホメオボックス・ストーリー：形作りの遺伝子と発生・進化」ワルター・J. ゲーリング 著、朝島 誠 監修、共訳、東京大学出版会。

# 研 究 成 果

## 概 要

脳の高次構造の形成と可塑性を制御する分子機構を研究するにあたり、ショウジョウバエの脳はすぐれた研究材料を提供している。中でも、ショウジョウバエキノコ体は、学習記憶をはじめ多様な高次脳機能の中核であるが、その初期発生様式と制御遺伝子については、神経構造の複雑さに阻まれ断片的知見しかない。我々は本研究により、キノコ体前駆細胞でショウジョウバエの *Pax6* 相同遺伝子である *eyeless* と *twin of eyeless*、および複眼形成遺伝子 *dachshund* がキノコ体の形成に重要な機能を持つことを明らかにし、キノコ体では複眼形成過程とは明らかに異なる制御ネットワークが関与することを示した。また、キノコ体前駆細胞で発現する遺伝子の探索により、ホメオボックスタンパクを含む多数の核内因子を新たに同定した。また、これら転写制御遺伝子の発現解析の過程で、幼虫期キノコ体が哺乳類の脳皮質と類似する発達した神経層を形成していることを発見し、神経細胞接着因 FASII がキノコ体層構造の形成に必須の機能を持つことを明らかにした。さらに、*eyeless* と *twin of eyeless* 遺伝子の脳形成過程における相互制御と遺伝子の機能を RNAi 解析により検討し、*twin of eyeless* は、脳の幅広い領域決定に関与するものの、キノコ体の神経構造の形成には要求されないことが明かとなった。いっぽう、キノコ体における *eyeless* 遺伝子発現を制御する遺伝子領域を解析し、複眼における *eyeless* の発現は第2イントロンに制御されているが、脳における発現は、上流約 6Kb の配列と第2イントロンの配列により協調的に制御されていることを明かにした。これらの結果は、ショウジョウバエ学集記憶中枢であるキノコ体の形成機序とその制御遺伝子網の解析に重要な知見を提供するものであり、国際的にも高く評価されている。

キーワード：脳、発生、遺伝子、ショウジョウバエ、学習、記憶

## 英 文 概 要

### **Molecular genetics of the development of the brain center for learning and memory and its regulatory gene network in *Drosophila***

*Drosophila* provides an excellent model system for the dissection of the genetic program of brain development. Among various neuropil structures, mushroom bodies (MBs) are considered as the centers for associative learning and memory in flies. Whereas most studies on the fly brain have focused on the functions and anatomy of the adult brain, knowledge about the development and the regulatory gene network is still limited. By molecular neuroanatomical techniques, we have identified *eyeless* (*ey*) and *twin of eyeless* (*toy*), the two *Drosophila Pax6* homologs, as the key regulatory genes in the development of the mushroom bodies. We have also found that another regulator, *dachshund* (*dac*), has an important role in axonal differentiation of the MB neurons. Whereas these genes are originally identified in eye development, different regulatory interactions are involved in brain development; expression of *ey*, *toy* and *dac* are all independently regulated. Screening for novel genes by the enhancer-trap technique has identified many nuclear regulatory genes expressed in the developing mushroom bodies. Furthermore, in the course of molecular analysis of the regulatory cascade, we have revealed concentric neural layers of the larval MBs and shown that a cell adhesion molecule, FAS II, is crucial for the integrity of the MB layers. Mutant and RNAi studies have shown that *ey* and *toy* have distinct functions in brain development, in which *ey* is required for axonal differentiation of the MB neurons and *toy* is required for broad brain patterning. Molecular dissection of the regulatory regions of the *ey* gene has identified upstream and intronic enhancers that cooperatively drive the gene in the brain. These results provide important information for understanding the developmental mechanisms of the mushroom bodies and suggest conserved genetic programs of the early development of the olfactory learning centers of complex brains.

## 背 景

脳の初期発生と高次機能を制御する遺伝子基盤を解明することを目的に、われわれはショウジョウバエの脳をモデルとして研究を行ってきた。ショウジョウバエの脳は、脊椎動物の脳と比べて格段に単純であるにもかかわらず、学習・記憶を始めとする多くの高度な認知機能をもつ。我々はこれまでに、このショウジョウバエ脳の初期発生が、*otd/Otx*, *ems/Emx* 遺伝子をはじめとする多数の進化上高度に保存された制御遺伝子群により支配されていることを明らかにし、脊椎動物脳の初期発生と共通する分子機構が存在することを明らかにしてきた (Hirth et al., 1995; Nagao et al., 1998; Leuzinger et al., 1998; Nagao et al., 2000; Adachi et al., 2001)。

### 1) 学習記憶中枢キノコ体の初期形成と遺伝子制御

このようなショウジョウバエの脳の中でも、キノコ体は脳容積の6割を占める発達した神経構造であり、学習、記憶、認知などの多様な高次機能の中枢である。また、*dunce*, *rutabaga* 等の学習記憶遺伝子の発現部位である。我々は、脳高次構造構築のモデルとしてキノコ体に焦点を当て、これまでに胚発生過程のキノコ体前駆細胞で、ショウジョウバエの *Pax6* 相同遺伝子である *eyeless (ey)* と *twin of eyeless (toy)*、および複眼形成遺伝子 *dachshund (dac)* が高レベルで発現していること、これらの変異体ではキノコ体神経構造の形成が著しく阻害されることを欧米グループに先駆けて報告してきた (Kurusu et al., 2000)。くわえて、キノコ体では、*eyeless* を中核としつつも、複眼形成に必須な *eya* 遺伝子と *so* 遺伝子が発現されず、さらに *eyeless* と *dachshund* 遺伝子の発現は独立に制御されていることを見出し、複眼形成過程とは異なる遺伝子群による制御ネットワークが関与することを示してきた (図1)。



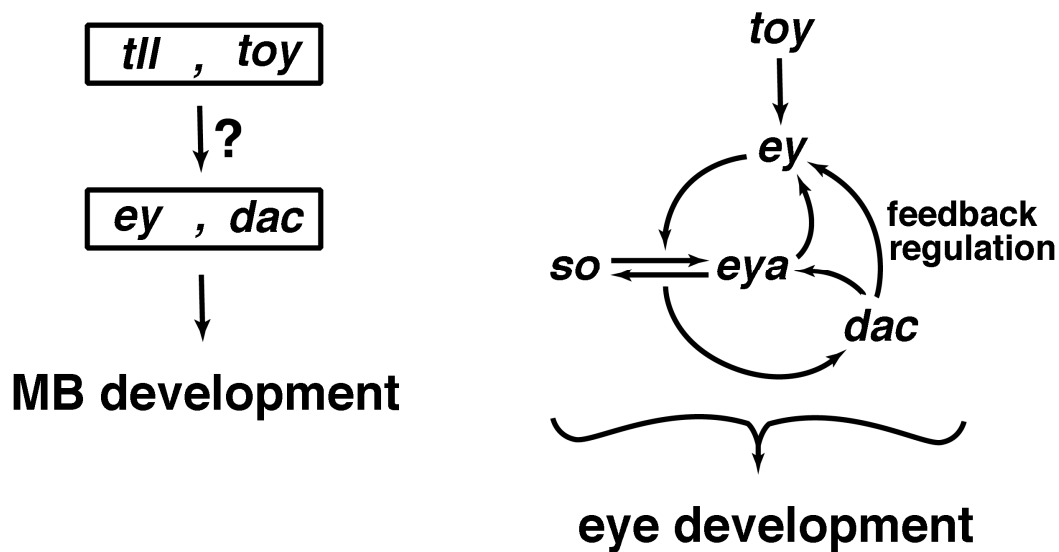


図1 遺伝子制御網の比較。MB：キノコ体。

## 2) 脳における *eyeless* 遺伝子の発現制御領域の解析

また、我々はキノコ体における遺伝子制御網解析の一環として *eyeless* 遺伝子のキノコ体における発現制御領域を明かにした。複眼における *eyeless* の発現は第2イントロンに制御されているが、この領域は脳における遺伝子発現を誘導できない。*LacZ* 融合遺伝子による発現領域解析の結果、5' 上流配列と第2イントロンの一部が *eyeless* のキノコ体での発現に重要であることが明かとなった。近縁種 *D. hydei* の *eyeless* 遺伝子と配列比較を行うことにより、キノコ体での発現を促進する2種類の保存配列が存在することが示された(図2)。この配列の1つは *twin of eyeless* 遺伝子の制御領域にも存在しており、ショウジョウバエ *Pax 6* 遺伝子に保存されたキノコ体発現制御因子の結合部位であると推定される。

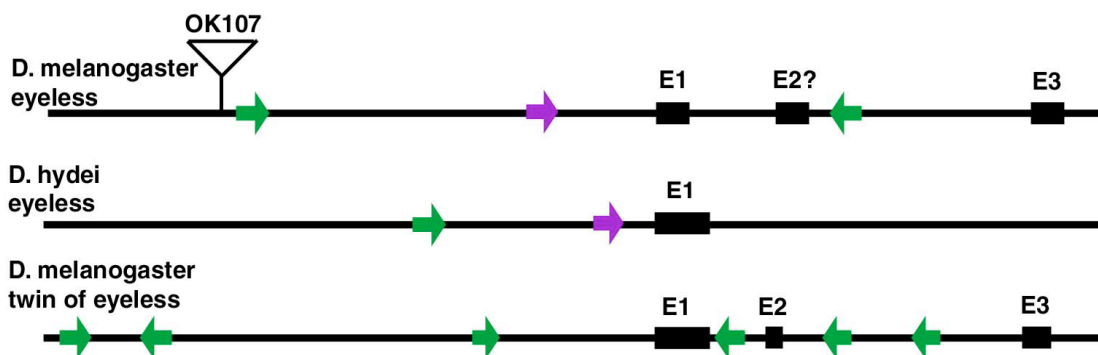


図2 ショウジョウバエ Pax6 遺伝子のキノコ体制御配列の比較。上段、*D. melanogaster eyeless*. 中段 : *D. hydei eyeless*. 下段 : *D. melanogaster twin of eyeless*. キノコ体における発現を促進する保存配列を矢印で示す。

### 3) キノコ体初期形成を制御する新規制御遺伝子のスクリーニング

キノコ体形成を支配する新たな制御遺伝子を探索するために、*GAL-4* エンハンサートラップ系統とショウジョウバエゲノムプロジェクト EST 配列の解析を総合し、3116 個の遺伝子の胚発生期の脳における発現パターンをスクリーニングし、キノコ体前駆細胞で発現する 68 の遺伝子を同定した (図3)。これらの中には、ホメオボックス遺伝子、転写共役因子、アクチビン様分泌因子など多数の興味ある神経分化制御遺伝子が含まれている。このスクリーニングではショウジョウバエ全遺伝子の 20 % を探索したに過ぎず、探索をさらに網羅的レベルに拡大すると共に、同定した遺伝子の機能解析をすすめる予定である。

Transcription factors	<i>Dpn, Sin3A, jumu, Sbb, jing, dve, retn, grn</i>
Cytoskeletal proteins	<i>egh, pnut, vkg, Sdc</i>
Chromosomal proteins	<i>Histone H1, Histone H2A, Histone H2B, Histone H4</i>
Neural signaling molecules	<i>CG12215, Amp, CG10823</i>
Developmental regulatory proteins	<i>Alp23B, Nup154, vlc</i>
Protein kinases	<i>dnk, Lk6, tws</i>
Nuclear membrane components	<i>Lam, Ote, CG1911</i>
Cell division control factors	<i>CycE, cdc2c</i>
others	<i>eff, l(2)02353, deltaCOP, ribosomal 18sRNA, CG1558</i>

図3 キノコ体前駆細胞遺伝子スクリーニング

#### 4) 神経層の構築と細胞接着分子の機能解析

また我々は、これら転写制御遺伝子の発現解析の過程で、幼虫期キノコ体が、哺乳類の脳皮質と類似する発達した神経層を形成していることを発見した (Kurusu et al., 2001 ; 図 4)。MARCM モザイク解析法により、新生神経はまず中核 (Core) に投射した後、分化するに従い周辺層へ移動してゆくことが示された。また、この神経層形成にショウジョウバエの Ig 接着分子 FASII タンパクが必須の機能を持つことを明らかにした (Kurusu et al., 2001)。

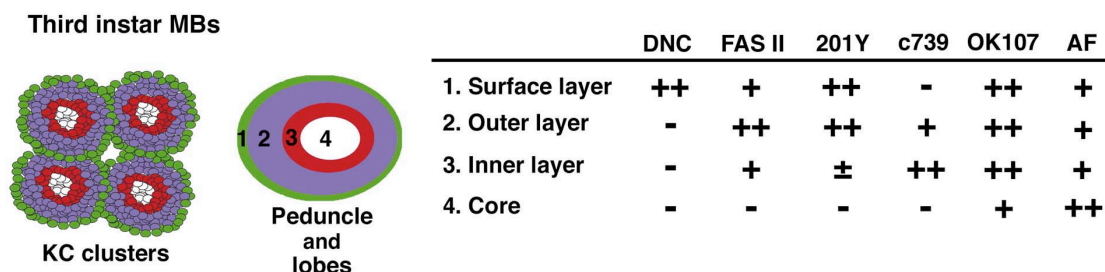


図 4。ショウジョウバエ幼虫期キノコ体の神経層構造。神経細胞体 (KC clusters) とその投射構造である柄 (Peduncle)/葉 (lobes) の両者に共通の同心円構造が存在する。DNC: *dunce* 学習記憶遺伝子)。FASII: 細胞接着分子。201Y, c739, OK107 はキノコ体分子マーカー。AF: アクチン繊維。それぞれの発現レベルを+/-で示す。

#### 5) 今後の展望

脊椎動物と無脊椎動物の嗅覚情報系には、神経構造上の顕著な共通性が存在する (図 5)。脊椎動物 *Pax6* 遺伝子は、嗅球・嗅皮質・扁桃体等の嗅覚情報系の形成に重要な機能を持つ。また、*tailless* の脊椎動物相同遺伝子 *Tlx* は、嗅皮質・扁桃体・大脳辺縁系等の形成に必須な機能を有することが示されている。我々の結果は、脳の初期形成のみならず、嗅覚学習中枢のような高次の神経構造の形成も、ショウジョウバエと脊椎動物の両者の脳に保存された普遍的遺伝子プログラムにより制御されていることを強く示唆している。

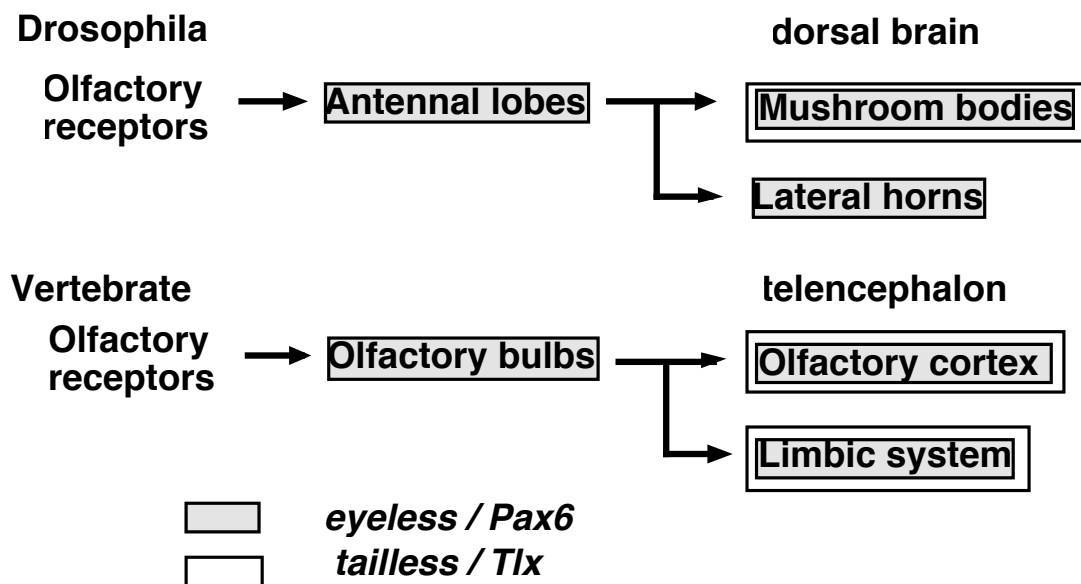


図5 ショウジョウバエとマウスの嗅覚情報経路の保存性。ショウジョウバエでは、嗅覚情報は触角にある嗅覚神経受容体で感知されたのち、触角葉 antennal lobe で1次処理されてキノコ体 mushroom body を含む2次中枢に伝達される。マウスでは、嗅覚上皮にある嗅覚神経受容体で感知された嗅覚情報は、嗅球 olfactory bulb で1次処理されて嗅皮質 olfactory cortex に伝達される。ショウジョウバエ触角葉とマウス嗅球はいずれも匂い情報に特異的な糸球体を形成する。キノコ体と嗅皮質と共にこれらの構造の形成は、いずれも *eyeless/Pax6* と *tailless/Tlx* 相同遺伝子の制御下にある。