

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	飯田 千晶
論文題目	上皮の組織修復における Slit-Robo2シグナルの役割とその分子メカニズム		
(論文内容の要旨)			
<p>発生中の上皮組織は、物理的な損傷を受けるとそれを自身で修復する能力を有している。ショウジョウバエ幼虫において成虫原基が損傷を受けると、損傷部位付近において c-Jun N-terminal kinase (JNK) が活性化して組織修復が行われる。この JNK 活性化は、組織修復プロセスの序盤から終盤にかけて複数のステップに関与することが報告されている。しかし、それぞれのステップで JNK がどのような役割を担っているのか、その詳細はいまだ明らかでない。そこで申請者は、組織修復における JNK の役割とその分子メカニズムの解明を目指して本研究を行った。ショウジョウバエ幼虫の翅成虫原基 (将来成虫の翅のプレートになる上皮組織) に物理的に損傷を与えると、発生過程でその傷は修復され成虫ではほぼ正常な翅が形成される。興味深いことに、上皮細胞の細胞表面リガンド-受容体分子 Slit-Roundabout2 (Robo2) の機能を抑制すると、この組織修復が顕著に阻害されることを見いだした。Slit-Robo2 は、JNK シグナルの下流で活性化され、がん抑制性細胞競合 (がん原性の極性崩壊細胞が正常細胞に囲まれると組織から排除される現象) において極性崩壊細胞を組織外へと排除するのに必要であることが知られている。実際に、損傷部位付近において JNK が活性化し、この活性に依存的して <i>slit</i> 遺伝子の発現上昇が観察された。申請者は、Slit-Robo2 が上皮組織から極性を失った細胞を排除する機能をもつことに着目し、修復中の組織において死にゆく細胞 (dying cell) が出現した際にこれを排除するのにも寄与している可能性を考え、組織中の dying cell の空間的局在を解析した。その結果、dying cell は修復中の組織において時間経過とともに組織外へと排除されたが、Slit-Robo2 シグナルが抑制された組織では dying cell の排除が有意に遅滞することがわかった。逆に、Slit-Robo2 シグナルを亢進させると dying cell の排除が促進されることもわかった。さらに、修復中の組織に出現する dying cell では分泌性増殖因子 Wingless (Wg) や Decapentaplegic (Dpp) が過剰に発現しており、組織全体で Wg や Dpp の発現を抑制することで Slit-Robo2 抑制による組織修復の異常が軽減した。以上の結果から、損傷部位付近で起こる JNK 依存的な Slit-Robo2 シグナルの活性化は、修復中の組織に出現する dying cell を速やかに組織外へと排除することで、dying cell から分泌される細胞増殖因子の量を適正に制御し組織修復を促していると考えられた。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

上皮組織が損傷を受けると自身でそれを修復するという現象が、様々なモデル系で観察される。ショウジョウバエ幼虫の成虫原基に損傷を与えると、損傷部位の周辺でストレスキナーゼJNKのシグナルが活性化し、このJNK活性依存的に組織修復が行われることが知られている。しかし、JNKがどのようにして組織修復に貢献するのか、そのメカニズムの詳細については不明な点が多い。申請者はこれを明らかにするために、まずショウジョウバエ成虫原基をモデルとして組織修復実験系の構築を試みた。その結果、タングステン針を用いて顕微鏡下で物理的に翅成虫原基に損傷を与え、JNK活性依存的にこれが修復されるという実験系の確立に成功した。そこでこの系を用いて、JNKシグナルの下流で組織修復に寄与する分子群を探索した。その結果、神経軸索誘導に関わる細胞間反発シグナルであるSlit-Robo2シグナルが、翅成虫原基の損傷修復に必要であることを見いだした。Slit-Robo2シグナルは、ショウジョウバエ上皮組織中に生じた極性崩壊細胞内でJNKシグナル依存的に活性化され、死につつある極性崩壊細胞の組織外への排除に寄与することが、申請者の所属する研究室でこれまでに見いだされている。この現象と同様に、損傷を与えた翅成虫原基ではSlit-Robo2シグナルが活性化され、損傷部位周辺に誘発されるカスパーゼ活性化細胞 (dying cell) が組織外へ排除されることがわかった。さらに、Slit-Robo2シグナルを抑制した際に組織外へ排除されずに上皮に留まったdying cellを解析したところ、このようなdying cell内には分泌性増殖因子Wingless (Wg) やDecapentaplegic (Dpp) が過剰に蓄積していることがわかった。そこで、wg遺伝子やdpp遺伝子をヘテロに欠失した個体で組織修復実験を行ったところ、これらの変異個体ではSlit-Robo2シグナルの抑制による修復異常が軽減されることがわかった。以上のことから、Slit-Robo2シグナルは組織修復の過程で出現するdying cellを速やかに組織外へ排除することでWgやDppの過剰蓄積による修復異常を防ぐ役割を果たしていると考えられ、組織修復を駆動するJNKシグナルの新たな下流メカニズムが提示されたといえる。

以上のように、本論文は生命科学に関する高度で幅広い学識、細胞生物学および発生生物学分野における優れた研究能力、そして生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見もしくは概念等が示されており、論理的かつ一貫性を持って記述されている。よって博士(生命科学)の学位論文として価値あるものと認めた。さらに、令和2年2月4日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： _____ 年 _____ 月 _____ 日