

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	毛利 亘輔
論文題目	平面内細胞極性の形成を制御する新規遺伝子の探索		
(論文内容の要旨)			
脊椎動物・無脊椎動物を問わず、上皮細胞のシートにおいて個々の細胞が組織の軸に沿って極性を獲得する現象を平面内細胞極性 (Planar Cell Polarity = PCP) と呼ぶ。ショウジョウバエの翅上皮では、個々の細胞に生ずる翅毛と呼ばれる細胞突起が遠位側に揃って配向しており、PCPのモデル系として盛んに極性形成の機構が研究されている。その結果、7回膜貫通型カドヘリンFlamingoをはじめ多くのPCP制御因子が発見されてきた。近年これらの制御因子は上皮細胞にとどまらず、動物発生のような曲面での細胞間コミュニケーションに機能することが明らかにされ、PCP 機構の解明は一層その重要性を増している。申請者が所属するグループでは PCP 形成機構をさらに追究する狙いで、ショウジョウバエX染色体において遺伝学的スクリーニングを行った。そして申請者は PCP を調節する新たな遺伝子として、<i>SMC</i> (Structural Maintenance of Chromosomes)<i>3</i> と <i>pepsinogen-like</i> (<i>pcl</i>) を見いだした。 <i>SMC3</i> は姉妹染色分体の接着を担うコヒーシン複合体のサブユニットのひとつをコードする。また、コヒーシンは間期の細胞において様々な遺伝子の転写制御を行なっていることも知られており、発生異常や精神発達障害などの症状を示すヒト遺伝病のひとつ Cornelia de Lange 症候群の発症に関与している。<i>SMC3</i> 変異体の翅では PCP 異常のほか、wing marginの欠損、翅脈の異所的な形成、水胞形成、そして細胞の頂端側の面積が不揃いになるなど複合的な異常が観察された。<i>SMC3</i> 変異体では Fmiタンパク質量が増加しており、このFmi量の増加はコヒーシンによって翻訳以後に制御されていること、そしてこの増加がコヒーシンのPCP異常の原因の一つであることを明らかにした。 <i>pcl</i> 変異クローンを作製すると、その境界近傍に位置する変異細胞と野生型細胞の両方において翅毛の配向が乱れることを発見した。<i>pcl</i> は胃の消化酵素前駆体ペプシノーゲンや免疫系で機能する Cathepsin D、Eなどと同じアスパラギン酸型エンドペプチダーゼをコードしている。興味深いことに、翅成虫原基において <i>pcl</i> 変異クローンを観察したところ、クローン内で Wnt1 のショウジョウバエオオソログである Wingless (Wg) タンパク質の量が顕著に低下していた。一方で、転写レポーターによる解析では <i>wg</i> 遺伝子の発現量に変化はなかった。また、培養細胞の実験から Pcl が Wg タンパク質を翻訳以後に制御していることが示唆された。Wg 産生に関与する分子は Wg シグナリングの下流に比べてそれほど多くは知られておらず、Pcl は PCP 研究のみならず Wg 産生の研究においても大きな影響を与えうると期待される。 本研究では <i>SMC3</i> および <i>pcl</i> 遺伝子の解析から PCP 制御の新たな側面を明らかにしただけでなく、コヒーシンおよびアスパラギン酸プロテアーゼの今まで知られていなかった機能を解明した。			

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、平面内細胞極性 (planar cell polarity; PCP) の形成機構を追究する目的で、ショウジョウバエのゲノムの中でそれまでに体系的な突然変異体のスクリーニングが行われていなかったX染色体 (ショウジョウバエの第1染色体) に着目した。そして突然変異体の分離と解析を通じて、PCP を調節する新たなタンパク質として、SMC3 と Pepsinogen-like (Pcl) を同定した。

SMC3 はコヒーシン複合体のサブユニットのひとつであり、間期の細胞において様々な遺伝子の転写制御を行なっていることも知られ、発生異常や精神発達障害などの症状を示すヒト遺伝病のひとつである Cornelia de Lange 症候群の発症に関与している。申請者はコヒーシン複合体が7回膜貫通型カドヘリン Flamingo (Fmi) の量を調節することを示した。Fmi およびその哺乳類ホモログは PCP や神経回路形成において重要な役割を果たす事が多数のグループから報告されていることから、申請者の研究は Cornelia de Lange 症候群の発症機構の研究に新しい切り口を与えることが期待できる。

Pcl は胃の消化酵素前駆体ペプシノーゲンや免疫系で機能するCathepsin Dなどと同じアスパラギン酸型エンドペプチダーゼをコードしている。申請者の研究結果は、Pcl が PCP に加えて分泌タンパク質 Wingless (Wg) の発現を調節すること、しかも翻訳以後に調節していることを強く示唆している。Wg が属する Wnt ファミリーのメンバーは、他の多くの分泌性シグナル因子のファミリーとは異なり、発現細胞内において Wnt に特化した翻訳後修飾や分泌を担うタンパク質群を必要とすることが知られているが、まだ不明な点が多く残されている。Pcl は Wnt の産生に必要な新しい因子であることが期待される。Wnt ファミリーが幹細胞の自己複製能の維持を含め、動物の発生や恒常性維持の様々な局面で重要な役割を果たすことを考えれば、申請者の発見は各方面に大きな影響を与えることが期待される。

以上のように、本研究は分子遺伝学的手法を駆使し、動物の発生や器官形成とその機能発現に重要な発見をもたらした。本論文は博士 (生命科学) の学位論文として価値あるものと認めた。平成25年2月8日、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。

要旨公開可能日：2013 年 12 月 31 日