

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	春本 敏之
論文題目	Regulation of Noncentrosomal Microtubules in Planar Cell Polarity (平面内細胞極性における微小管動態の制御)		
(論文内容の要旨)			
In multicellular organisms, cells develop a polarity within the plane of epithelial tissue. This polarity is called planar cell polarity (PCP). In researches on PCP, it is a central question how the global organ asymmetry and individual cell polarity are connected to each other. In the <i>Drosophila</i> wing, which develops PCP along its proximal-distal (P-D) axis, the applicant's laboratory previously proposed that the core PCP regulator Frizzled (Fz) redistributes distally in a microtubule (MT)-dependent manner (the polarized transport model). Here the applicant performed organ-wide analysis of MT dynamics and Fz-containing vesicles by introducing quantitative <i>in vivo</i> imaging to investigate underlying molecular mechanisms. Non-dividing wing cells have planarly oriented noncentrosomal MT arrays at the level of the adherens junction. The applicant visualized growing ends of these planar MTs by expressing EB1::GFP fusion protein, and “shooting comet-like” signals were tracked by time-lapse recordings. Compared with previous analysis, the applicant substantially improved the temporal resolution of imaging the growing ends, and speeded up both data collection and analysis. Analysis of the wild-type wing revealed 2 features of MT growth: alignment along the P-D axis at the onset of redistribution and a small but significant excess of + ends-distal MTs in the proximal region of the wing. The applicant also analyzed MT dynamics in various genetic backgrounds, and found that this characteristic alignment and asymmetry of MT growth was controlled by atypical cadherins Dachshous (Ds) and Fat (Ft). Furthermore, the action of Ft was mediated in part by serine/threonine kinase PAR-1. Although previous studies suggest that Ds and Ft contribute to the tissue patterning information across the axis, how they work in PCP has been largely unknown. All these data of the applicant support the idea that the steering of MT growth by the Ds-Ft system is required for adjusting the individual cell polarity along the organ axis, leading to the long-range coordination. Finally the applicant discussed mechanistic insights into the directional transport of Fz vesicles and how much the transport contributes to acquisition of PCP.			

(論文審査の結果の要旨)

上皮細胞の形態形成過程に関する研究において、頂部基部軸に沿った極性化の分子機構の理解は進んでいるが、それと直交する平面内に発達する平面内細胞極性 (planar cell polarity; PCP) の分子機構には未だ不明な点が多い。PCP 研究のモデル系であるショウジョウバエ翅の表皮細胞では、PCP 制御分子群が遠近軸方向の細胞境界に非対称に局在し、この局在が PCP の発達に重要であると考えられている。しかし、それらの分布の偏りを生み出すメカニズムについては、申請者が所属する研究室での先行研究による「極性輸送モデル」の発表にとどまっていた。このモデルでは、PCP 制御分子の一つである Frizzled (Fz) を含む小胞が、遠位側へ微小管依存的に輸送されることが非対称な局在を生み出すと提唱している。申請者は、蛹期の翅表皮細胞の生体内経時観察系を用い、微小管と Fz 小胞の動態を定量的に解析することで、上記モデルの検証を試みた。

まず申請者は、上皮平面内の微小管極性を定量的に解析するため、微小管プラス端集積因子 EB1 と蛍光タンパク質との融合分子・EB1-GFP の挙動を解析した。野生型の微小管伸長方向を評価した結果、PCP 制御分子群の非対称な局在に先立って、微小管が遠近軸に沿って配向すること、および、遠近軸に沿って伸長方向に非対称性があることを見出した。

次に申請者は、さまざまな PCP 制御分子群の変異体において微小管動態を解析した。その結果、微小管の配向と非対称性は共に、比較的早期から働くとされる非典型的カドヘリン Dachshous (Ds) および Fat (Ft) により制御されることを明らかにした。申請者はさらに、Ds-Ft による微小管制御の分子メカニズムを明らかにするため、セリン・スレオニンキナーゼの PAR-1 に着目した。その結果、PAR-1 が少なくとも Ft の下流に位置し、微小管動態の制御を介して平面内細胞極性の形成に関与することを示した。申請者は最後に、Fz 小胞の移動方向の偏りと微小管極性の非対称性の関連を議論した。

以上のように、本研究では分子遺伝学的手法と定量的な生体内経時観察法を併用することで、平面内細胞極性における極性輸送の重要性を検証した。

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 23 年 1 月 26 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： 年 月 日