



Title	Cilia base and tip preferentially-localized Clusterin associated protein-1 is required for ciliogenesis in mouse embryo
Author(s)	Botilde, Yanick
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/26279
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

Synopsis of Thesis

Cilia base and tip preferentially-localized Clusterin associated protein-1 is required for ciliogenesis in mouse embryo

(纖毛の本部と先端局在するClusterin associated protein-1 蛋白はマウス胚の纖毛形成に必要である)

Yanick Botilde

Qilin is one of several genes in zebrafish whose mutation results in cystic kidney and cilia defects. We analyzed the role of its mouse ortholog, *Clusterin-associated protein 1* (*Cluap1*).

We found that *Cluap1* encodes a ciliary protein, preferentially localized at the base and tip of cilia and highly expressed in resting cells. To better understand this protein function in embryonic development, we generated a *Cluap1* knockout (*Cluap1*^{-/-}) mouse. *Cluap1*^{-/-} embryos died mid-gestation manifesting impairment of ciliogenesis in various regions including the node and neural tube. The basal body is properly docked to the apical membrane of cells in the mutant, but the axoneme fails to grow. *Cluap1* knockout embryos also show Hedgehog and Nodal signaling defects, consistent with a ciliary function. Such defects could partially be rescued by node crown cell- specific restoration of *Cluap1* expression. Finally, ectopic overexpression of *Cluap1* in fibroblasts leads to cell cycle arrest coupled with cilia formation defects.

Together, our results suggest that *Cluap1* contributes to ciliogenesis and cell-cycle arrest by regulating the intraflagellar transport (IFT) cycle at the base and tip of the cilium.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏名 (Yanick Botilde)		
	(職)	氏名
論文審査担当者	主査	教授 濱田 博司
	副査	教授 月田早智子
	副査	教授 近藤 寿人
	副査	教授 近藤 滋

論文審査の結果の要旨

Yanick Botilde氏の論文では、遺伝子の機能解析が進んでいるゼブラにおいて、纖毛に異常の認められる遺伝子(Qilin)に注目して、対応するマウス遺伝子(Clusterin-associated protein1:Cluap1)がマウス個体でどのような役割を担っているかについて、個体レベルの検討をすすめた。

Cluap1のノックアウトマウスは、胎生致死であったが、それは纖毛が形成されないことに起因すると思われた。そのために、Sonic-hedgehogシグナルが阻害され、発生が進まないことが原因であることは、KIF3aのノックアウトマウスとの表現型との比較からも推論できることであり、また実際のシグナル解析においてもシグナル異常を示唆するデーターが得られている。Patched-1の発現レベルが下がっており、そのことは、そのプロモーター解析からも確かめられた。従来のIFT88やIFT57におけるなどにおける解析とも一致するもので、一次纖毛が、Sonic-hedgehogシグナル構築構造体として重要であり、形態形成に決定的な役割を果たすことについて、改めて強く示唆するデーターといえる。

Cluap1のノックアウトマウスの左右軸異常の表現型がノードのクラウン細胞での、Cluap1の強制発現により部分的に解消された。Nodalの非対称的分布が回復することから、クラウン細胞の纖毛形成が、ノード流発生とそのセンス機構の両方に重要であることを示すものであった。この結果は、Kif3aノックアウトマウスにおいて、クラウン細胞におけるKif3aの発現実験を行った結果と一致するものであり、クラウン細胞の重要性が再確認された。ノード流発生とそのセンス機構の関連を考える上で興味深い。

細胞生物学的な観点からは、Cluap1ノックアウト細胞においては、纖毛基底部の基底小体は細胞膜にターゲットするが、纖毛が形成されないこと、Cluap1蛋白質は基底小体と纖毛の先端部に局在すること示された。これは、Cluap1がIFT(intraflagellar transport)によって輸送されることによると思われる。IFTにおけるその役割については、順行輸送と逆行輸送の輸送担体のswitchingに関与することが推察されてはいるものの、そのメカニズムは明らかにはされていない。これらの課題は将来の課題として残されている。

以上の結果は、発生過程でのノードCluap1の役割を明らかにしたものであり、学位に値するものと認める。