

| | |
|--------------|---|
| Title | Mechanism of sensing chemical gradients in Physarum Polycephalum amoebae |
| Author(s) | 上田, 昌宏 |
| Citation | 大阪大学, 1995, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/39069 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。 |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

| | |
|------------|---|
| 氏名 | うえ だ まさ ひろ 上 田 昌 宏 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (理 学) |
| 学位記番号 | 第 1 1 7 4 6 号 |
| 学位授与年月日 | 平成 7 年 3 月 23 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 理学研究科生理学専攻 |
| 学位論文名 | Mechanism of sensing chemical gradients in <i>Physarum Polycephalum</i> amoebae (真正粘菌フィザルムアメーバ細胞の走化性の機構) |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 永井 玲子 (副査) 教授 柴岡 弘郎 助教授 荻原 哲 |

論 文 内 容 の 要 旨

細胞の行動において、移動方向の正しい制御は重要な意味を持つ。一様でない環境を移動しながら、好ましい環境に行き着くためには、そうした制御が不可欠である。バクテリアやゾウリムシでは移動方向の転換過程に異常をきたした突然変異体が知られている。これらの突然変異体は走化性を示すことができない (Koshland, 1979; Kung et al., 1975)。アメーバ細胞の走化性の機構を明らかにするうえで、最も重要な問題の一つは、「アメーバ細胞はどのようにして移動方向を正しく制御するのか」である。アメーバ運動は細胞表層の仮足の活性に依存している。仮足の伸長、あるいは引き込みといった、細胞表層の各部分の運動が時間的空間的に協調されることによって、アメーバ細胞は移動する。私は、誘引物質の濃度勾配の存在下におかれた細胞の仮足の形態変化を解析した。その結果、仮足の活性を走化性刺激に応じて空間的・時間的に制御する系として微小管系が重要であることが明らかとなった。

本研究では、真正粘菌 *Physarum polycephalum* のアメーバを用いた。従来の仮説では、走化性を示している細胞は、誘引物質濃度の高い方向に仮足を選択的に形成すると考えられている。また、こうした仮足の選択的な形成はアクチン繊維系に依存していると考えられている。しかしながら、この細胞は誘引物質の濃度勾配におかれても複数の仮足をランダムな方向に形成する。続いてこの複数の仮足から誘引物質濃度の高い側にある仮足を選択的に安定化し、誘引物質の方向へと移動する。つまりこの細胞は仮足の選択的な安定化によって移動方向を決定し走化性を行う。さらに、私はこの仮足の選択的な安定化の過程に微小管が必須であることを明らかにした (Ueda and Ogihara, 1994)。また、微小管系は細胞内にただ一つ存在することが仮足の選択的な安定化に必須であった。二つの微小管系が存在する細胞では、二つの仮足が安定化された。このことは、細胞内に微小管系がただ一つ存在することが、誘引物質の濃度に関する情報を一つに統合する過程に必須であることを示唆している。こうした研究結果は、従来注目されてきたアクチン繊維系よりもむしろ微小管系が走化性応答に重要であることを示している。

私はアメーバ細胞の走化性の基本過程である仮足の選択の機構として次の仮説を提唱したい。細胞内にただ一つしかない微小管系が、細胞表層の複数の仮足によって奪い合われる過程 (tug-of-war: 綱引き) を通して、仮足が選択される。この仮説が旧来の仮説と大きく違っている点は、「細胞表層で受容された誘引物質の化学的な濃度の違いが微小管を介した物理的な力の差に変換され比較される」という点である。この仮説は細胞表層で微小管を引っ張る力が発生していることを仮定しているが、酵母の細胞分裂における紡錘体の定位の機構として提唱されている仮説と極めて類似している (Schroer, 1994)。

論文審査の結果の要旨

走化性とは細胞が生存に必須な化学物質を認識し、そこに移動し到達する仕組みである。走化性は(1)走化性物質の受容体での受容、(2)細胞内に生じるシグナルの処理と伝達、そして(3)シグナルによる効果器活性の変化の三つの基本的プロセスからなると考えられている。上田君の研究はこの2と3に焦点を合わせて行われたものである。

アメーバ細胞の走化性の機構に関する従来の仮説は、仮足が誘引物質の高濃度側に選択的に形成されるというものである。これまでの研究の多くはこうした考え方にに基づき、仮足の主要な構成要素であるアクチン繊維系の生化学に注目してきた。上田君はそうではなく、生細胞での仮足の挙動に注目する事でアメーバ細胞の走化性の解析を始めている。その結果従来考えられているような機構とは異なった機構が明らかになった。走化性は仮足の選択的な形成によって達成されるのではなく、走化性の場の中でランダムな方向に形成される仮足を選択的に安定化することによって達成されることが判明した。さらに上田君はこの仮足の選択的な安定化に微小管が必須であることを明らかにした。仮足の選択的安定化機構での微小管の役割は細胞核の細胞内での移動がその実態であることが示される。

上田君の研究の中では細胞内シグナル伝達に関して、全く新しい生物学的枠組みが示されている。すなわち、外界の化学物質の濃度勾配は、細胞内の物理的力というシグナルに変換される。細胞の様々な局所で生じたそういった力は、核を含めて微小管系を表層へ引きずり込む。細胞内でたった一つしかない微小管系を複数の仮足が綱引きのように奪い合うことで、情報が統合されるというものである。この仮説は極めて魅力的である。

生細胞でなければ見られない生きた状態での細胞の動態解析には、技術的にも光学顕微鏡法、コンピュータ画像解析、計測法、など極めて高い精度の技術が要求される。一方、従来生化学的解析が先行していたアメーバ細胞の走化性の機構研究に於いては、生化学的事実を恣意的に細胞での出来事に対応づける傾向が見られ、様々な学説から離れてより客観的にアメーバ細胞での走化性の仕組みを研究することに困難があった。上田君の取った生細胞の精緻な解析という生理学的方法論は、このような困難を克服するのに有効な方法論であったといえる。この研究の結果提唱された細胞核移動モデルは、他の生物学の研究分野、とくに現代的な分子遺伝学的手法を用いた系で物質レベルで説明され始めている事実、モデルとよく一致する。以上のことから上田君の業績は博士論文に値すると判断される。