The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	STAT3 noncell-autonomously controls planar cell polarity during zebrafish convergence and extension
Author(s)	宮城, 智恵美
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45409
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、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

【56】

氏　　　　名	宮城　智恵美（みやぎ　ちえみ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学 位 記 番 号	第　１９２８９　号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科分子病態医学専攻
学 位 論 文 名	STAT3 noncell-autonomously controls planar cell polarity during zebrafish convergence and extension （ゼブラフィッシュ STAT3 は原腸陥入時の収束伸長運動における平面内細胞極性を細胞非自律的に制御する）
論文審査委員	（主査） 教 授　平野　俊史 （副査） 教 授　近藤　寿人　　教 授　濱田　博司

論文内容の要旨

〔　目的　〕

脊椎動物の原腸形成期には細胞の分化誘導および形態形成運動が生じる。この細胞運動ではオーガナイザー細胞自身の動物極への遊走と周囲の細胞の背側への収束伸長運動が認められる。収束伸長運動にあずかる細胞は Wnt-planar cell polarity（Wnt-PCP）経路により背側へ向かう平面内細胞極性を獲得する。これまでに我々はゼブラフィッシュ原腸胚のオーガナイザー領域で Signal transducer and activator of transcription 3（STAT3）は活性化され、オーガナイザー細胞の前方運動を自律的に、また周囲の細胞の収束伸長運動を非自律的に制御することを解明した。また STAT3 の細胞自律的な運動制御を担う標的遺伝子 Zn トランスポーターLIV1 を同定し、オーガナイザー細胞の EMT 制御機構を解明した。しかしながら、STAT3 による細胞非自律的な収束伸長運動制御の分子機構は明らかではない。そこで我々は収束伸長運動における STAT3 の細胞非自律的制御の分子機構について解析を行った。

〔　方法ならびに成績　〕

アンチセンスモルフォリーノによる STAT3 欠失胚では収束伸長運動が障害されることがその表現型および細胞追跡実験から明らかになった。STAT3 の細胞自律的な運動制御を担う標的遺伝子 LIV1 によりオーガナイザー細胞の遊走能を回復させても、収束伸長運動は障害されたままである。しかしながら、LIV1 欠失胚のオーガナイザー細胞を移植すると、STAT3 欠失胚における収束伸長運動障害は回復される。これらは STAT3 が細胞非自律的に収束伸長運動を制御することを示している。収束伸長運動に預かる細胞は平面内細胞極性を獲得し背側へと伸展するが、STAT3 欠失胚においては背側への細胞極性および伸展を認めないことが一細胞レベルの形態観察から明らかになった。この細胞極性の欠如は Wnt-PCP 経路構成因子：Strabisumus の欠失胚と同様であり、STAT3 の細胞非自律的な収束伸長運動制御と Wnt-PCP 経路との関連が示唆された。

脊椎動物の Wnt-PCP 経路は Dishevelled および RhoA を介して、平面内極性を制御する。STAT3 欠失胚における平面内細胞極性欠如細胞は、Strabisumus 欠失胚と同様に Rho の活性低下を示すことが、Fluorescence resonance energy transfer（FRET）を利用したプローブによる一細胞レベルでの時空間的解析から明らかになった。STAT3

欠失胚の平面内細胞極性欠如にともなうRhoの活性低下は、細胞非自律的STAT3活性を有するオーガナイザー細胞の移植により回復した。この結果はオーガナイザー細胞における細胞非自律的STAT3活性が、Wnt-PCP経路を介して収束伸長運動に預かる細胞の平面内細胞極性を決定している可能性を示唆している。

Dishevelled のN端欠失変異体(ΔN-Dsh)はWnt-PCP経路を細胞自律的に活性化させる。このΔN-DshをSTAT3欠失胚に発現させると、各細胞が平面内細胞極性を獲得し細胞伸長を起すがその方向は背側には向かわない。細胞非自律的STAT3活性を有するオーガナイザー細胞を移植すると、ΔN-Dsh発現細胞の細胞伸長は背側へと統率される。これらの結果は、収束伸長運動に預かる細胞の平面内細胞極性を決定には、オーガナイザー細胞におけるSTAT3活性を介した細胞非自律的制御により、Wnt-PCP 経路が適正に活性化されることが必須であることを示している。また、STAT3欠失胚では既知のWnt-PCP経路構成因子の発現は正常であることから、STAT3は未知の分泌性因子を介してWnt-PCP経路のDishevelled-RhoAシグナルを活性化していると考えられた。

〔 総括 〕

本研究よりゼブラフィッシュSTAT3はWnt-PCP経路のDishevelled-RhoAシグナルを活性化することにより原腸陥入時の収束伸長運動における平面内細胞極性を細胞非自律的に制御していることが明らかになった。これらの結果は、オーガナイザー細胞におけるSTAT3の活性がWnt-PCP経路を活性化し得る未知の分泌性因子の発現を制御している可能性を示唆している。

論文審査の結果の要旨

STAT3はゼブラフィッシュ原腸胚のオーガナイザー領域で活性化され、オーガナイザー細胞の前方運動を自律的に、また周囲の細胞の収束伸長運動を非自律的に制御する。細胞自律的運動制御の分子機構はSTAT3の標的遺伝子；ZnトランスポーターLIV1を介したオーガナイザー細胞のEMT制御であることが解明されていたが、細胞非自律的運動制御の分子機構は明らかではなかった。申請者はSTAT3がその標的遺伝子と考えられる未同定の細胞外分泌因子を介してWnt-PCP経路を活性化し、細胞非自律的にオーガナイザー周囲の細胞の平面内細胞極性を決定することを明らかとした。

本研究はWnt-PCP経路の活性化にWntとは異なる細胞外分泌因子の存在が必要であることを見いだした点が独創的である。またFRETを用いて生体内におけるSmall G protein；Rhoの活性化状態を一細胞レベルで明らかにしており、今後生理的なシグナルの時空間的活性化状態を解明する上で高い学術的価値を有している。以上の点より本研究は学位に値するものと考えられる。