

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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/45409">https://hdl.handle.net/11094/45409</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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	みやぎ ちえみ 宮 城 智 恵 美
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 9 2 8 9 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ンによる 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 ( $\Delta N$ -Dsh) は Wnt-PCP 経路を細胞自律的に活性化させる。この  $\Delta N$ -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、 $\Delta N$ -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。