

Title	Polarization of the mouse node cells by asymmetric distribution of Wnt5a/5b and their inhibitors
Author(s)	峰岸, かつら
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/52246
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

〔 題 名 〕

Polarization of the mouse node cells by asymmetric distribution of *Wnt5a/5b* and their inhibitors

(ノードの細胞極性は*Wnt5a/5b*と*Wnt*のインヒビターの非対称な分布によって決められている)

学位申請者 峰岸 かつら

The leftward fluid flow in the node is responsible for the breaking of left-right symmetry in mouse embryo. The unidirectional fluid flow is generated by rotation of posteriorly tilted cilia in the node. The tilt of cilia is determined by the position of the basal body of node cell. It has been established that the PCP pathway controls the basal body positioning in node cells. However, it is unclear how initial global A-P axis regulates the polarized distribution of core PCP proteins in node cells. Mainly using mouse genetics, we have examined the role of non-canonical Wnt signaling in node cell polarity. The position of the basal body was affected by the lack of *Wnt5a/5b* genes. It was also surprising that the basal body failed to shift posteriorly in *Sfrp1/2/5* mutant. Moreover, mutant embryos and uniform *Wnt5a*-expressing embryos showed the same basal body positioning defect. Our results suggest that a combination of the posteriorly-expressed *Wnt5a/5b* and anteriorly-expressed *Sfrps* would generate gradient of Wnt5 activity. This activity would be responsible for cell polarity in the node.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (峰 岸 かつら)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	濱田 博司
	副 査	教授	近藤 滋
	副 査	教授	月田 早智子
	副 査	教授	菊池 章

論文審査の結果の要旨

本博士論文では、マウス胚の左右性を決める原理に関する分子レベルの新しい知見を提供している。マウス胚の左右性は、ヘンゼン結節（ノード）内の細胞が持つ繊毛の回転が原因となって決まるが、回転が左右の違いを生むためには、各細胞における繊毛基部の位置が、尾部方向に偏っている必要があり、その前提となるのは、結節内の上皮細胞のPCP（細胞平面極性）である。この博士論文では、結節内のPCP形成に関わる分子機構を明らかにしている。注目したのは、ヘンゼン結節の前後で非対称に発現している、Wnt5a/5bとSfrp1/2/5である。いずれの分子も、ノックアウトマウスを作成して決失させると、繊毛基部の位置が異常になることを示した。この2つの因子は結節内において互いに逆の濃度勾配を持ち、それが前後の方向性の決定に働くと考えられる。さらに、Wnt5a/5bの濃度勾配を無くした変異マウスを作ることで、Wnt5a/5bの勾配がPCPの決定因子であることも証明している。これ羅の研究では、多数の変異マウスを作成することが必要でしたが、申請者は辛抱強く・着実に問題に取り組んで、重要な結論にたどり着くことができた。以上の結果は、当該分野の進展に重要な知見をもたらすと評価することができる。

また、審査委員の質問にも的確に答え、申請者が本研究の意義や遂行について深く理解し、主体的にかかわり、研究者としても十分なレベルに達していることも明らかであった。

以上より、申請者峰岸かつらは、博士の学位に値するものと認める。