



|              |                                                                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | Planar polarization of node cells determines the rotational axis of the node cilia                                                              |
| Author(s)    | 橋本, 昌和                                                                                                                                          |
| Citation     | 大阪大学, 2010, 博士論文                                                                                                                                |
| Version Type |                                                                                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/57748">https://hdl.handle.net/11094/57748</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">大阪大学の博士論文について</a>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

| 【88】          |                                                                                                                      |           |    |    |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----|----|
| 氏 名           | はし                                                                                                                   | もと        | まさ | かず |
|               | 橋                                                                                                                    | 本         | 昌  | 和  |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士（理 学）                                                                                                             |           |    |    |
| 学 位 記 番 号     | 第                                                                                                                    | 2 3 9 4 5 | 号  |    |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 22 年 3 月 23 日                                                                                                    |           |    |    |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第4条第1項該当<br>生命機能研究科生命機能専攻                                                                                        |           |    |    |
| 学 位 論 文 名     | Planar polarization of node cells determines the rotational axis of the node cilia<br><br>(平面内細胞極性によるノード繊毛の回転軸方向の決定) |           |    |    |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 濱田 博司<br><br>(副査)<br>教 授 近藤 寿人    教 授 村上富士夫    教 授 月田早智子                                                 |           |    |    |

論 文 内 容 の 要 旨

Rotational movement of the node cilia generates a leftward fluid flow in the mouse embryo because the cilia are posteriorly tilted. However, it is not known how anterior-posterior (A-P) information is translated into the posterior tilt of the node cilia. Here we show that the basal body of node cilia is initially positioned centrally but then gradually shifts toward the posterior side of the node cells. Positioning of the basal body and unidirectional flow were found to be impaired in compound mutant mice lacking *Dvl* genes. Whereas the basal body was normally positioned in the node cells of *Wnt3a*<sup>-/-</sup> embryos, inhibition of Rac1, a component of the noncanonical Wnt signaling pathway, impaired the polarized localization of the basal body in wild-type embryos. Dvl2 and Dvl3 proteins were found to be localized to the apical side of the node cells, and their location was polarized to the posterior side of the cells before the posterior positioning of the basal body. These results suggest that posterior positioning of the basal body, which provides the posterior tilt to node cilia, is determined by planar polarization mediated by noncanonical Wnt signaling.

マウス胚のノードにおいて、繊毛の回転によっておこる左向き水流は、繊毛が後方へ傾いていることに起因している。しかしこれまで、どのような前後情報が繊毛の回転軸を後方へ傾かせているのか解明されていなかった。

本研究では、まずノード繊毛の基底小体は発生が進むに従って、細胞の中央から後方へ徐々に移動することを示す。

次に基底小体位置の後方へのシフトおよびノード流の左向きの方向性は*Dvl*変異胚では失われることがわかった。

さらに、*Wnt3a*変異胚では基底小体位置は正常だったが、Wnt非古典的経路で働くと考えられるRac1を阻害した場合、基底小体位置は後方へ移動しないことを見いだした。

Dvl2およびDvl3蛋白質はノード細胞のアピカル膜の後方に強く局在しており、これは基底小体位置が後方へ移動する前から観察された。

これらの結果は、ノード繊毛の回転軸を後方へ傾かせるための基底小体位置の後方への移動は、非古典的Wnt経路による平面内細胞極性によって制御されていることを示唆している。

## 論文審査の結果の要旨

ノード繊毛の回転によって引き起こされる左向き水流は繊毛の回転軸方向が胚後方へ傾いていることに起因しているが、その機構は不明であった。

申請者は本研究において、(1) 基底小体が胚の発生過程において細胞中央から経時的に後方へ移動すること(2) Dishevelled2/3蛋白質が細胞後方の表層直下に局在しており、それが基底小体位置と強く相関すること(3) ノックアウトマウスを用い、Dishevelled1/2/3の1アレルだけを残す方法でDishevelledの発現量を低下させると、基底小体の後方への移動が抑制されるとともにノード流の方向性も乱れることを明らかにした。これらのことを中心として、Dishevelledの局在化によってノード流の方向性が制御される機構を提唱した。

本研究の実験系は高度な胚操作技術とイメージング技術を駆使した精緻なものであり、解析手法も基底小体位置の定量化について独創的な手法によって遂行されている。また、研究成果は、体の左右非対称性を引き起こす機構に関する重要な知見をもたらしたもので、高く評価される。

以上のことから、申請者は学位(理学)を受けるに値すると判断した。