

Title	Cilia at the edge of the node of mouse embryos sense fluid flow for left-right determination via Pkd2
Author(s)	吉場, 聡子
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/60030">https://hdl.handle.net/11094/60030</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">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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</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

【7】

氏 名	吉 場 聡 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (理学)
学 位 記 番 号	第 2 5 5 8 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 6 月 26 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学 位 論 文 名	Cilia at the edge of the node of mouse embryos sense fluid flow for left-right determination via Pkd2 (マウス左右軸決定においてノード繊毛は流れのセンサーとして働く)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 濱 田 博 司 (副査) 教 授 近 藤 寿 人 教 授 近 藤 滋 教 授 月 田 早 智 子

論 文 内 容 の 要 旨

In gastrulating mouse embryo, rotating cilia in the node produce a leftward fluid flow (nodal flow), which determines left-right (L-R) asymmetry. Currently it is still not clear how the node cells sense the flow. Calcium channel Pkd2, a protein of the TRP channel family has been suspected to have an important role in this process. According to the ‘Two cilia model’ published in 2003, Pkd2 localizes in the node cilia where it detects flow as a mechanosensor.

In this study I showed that Pkd2 is required in the nodal cilia, especially at the edge (crown cells). I generated transgenic line expressing *Pkd2* specifically at crown cells, and confirmed it could rescue the laterality defects of *Pkd2*<sup>-/-</sup>. On the other hand a transgene encoding a mutant *Pkd2* unable to localize at cilia but still retained Ca<sup>2+</sup> channel property failed to rescue. Also I found that L-R was correctly determined when cilia were exclusively formed at the crown cells. These data suggest that crown cell cilia provide a platform mediating the nodal flow-derived

signal to establish L-R asymmetry.

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、マウスの左右軸形成において、ノードが関わる段階での分子機構について、新しい解析に切り込んだものである。ノード流が、ノード周縁部の細胞の繊毛によって感知されるという、これまでのモデルをより具体的なものにした。

カルシウムチャネルPkd2の変異体が、左右の形成に異常を示すことを用いて、次のことを示した。

1. Pkd2をノード周縁部の細胞、クラウンセルだけで発現させると、それだけで左右の異常が回復した。
2. ノード流のマーカーをもちいて、Pkd2の変異体を検証したところ、左右非対称性が崩れていた。
3. Pkd2の変異体で、チャネルとしては機能するが繊毛に局在できないPkd2の変異体を調べたところ、左右形成が異常になる変異体だった。
4. 繊毛を持たない変異体を用いて、クラウンセルだけで繊毛を作らせると、流れの向きに反応して左右が決まった。

これらの結果から、ノード流は、ノードのクラウンセルの繊毛に局在するカルシウムチャネルPkd2に依存して受容されることが結論された。

本研究は学術的に高く評価され、学位の授与に値するものと認める。