

Title	Transition of cell-cell signaling dynamics in collective cell migration during the development of Dictyostelium cells
Author(s)	橋村, 秀典
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/72668
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

氏名 (橋村 秀典)

論文題名

Transition of cell-cell signaling dynamics in collective cell migration during the development of *Dictyostelium* cells (細胞性粘菌の発生時の集団運動における細胞間シグナル伝達の動態の変遷)

論文内容の要旨

細胞の集団運動は発生時の器官形成や創傷治癒など様々な活動に重要な現象であるが、その多様さや複雑さから集団運動がどのように制御されているかは未だ不明な点が多い。この集団運動を調べるモデル生物の一つとして細胞性粘菌が用いられる。細胞性粘菌は単細胞のアメーバだが、飢餓に陥ると細胞が集合して細胞塊を形成し、その内部での分化・選別を経て組織的な運動を行う多細胞体を形成する。この集合・細胞選別・多細胞運動といった多様な集団運動の制御には細胞間で走化性物質であるcAMPを伝播し合うcAMPリレーという化学的な細胞間シグナル伝達が重要な役割を果たすと考えられている。集合期にはこのcAMPリレーにより細胞が協調的に集合することがこれまでに示されている。一方で、集合後の細胞塊における細胞選別や多細胞運動にもcAMPリレーによる運動方向の制御が関わると考えられているが、集合後の発生段階におけるcAMPシグナルを直接検出した研究例はこれまでになく、発生後期の集団運動の制御機構の実体は未だに不明である。本研究ではcAMP感受性の蛍光プローブを導入した細胞を用いたライブイメージングの手法を確立し、細胞のcAMPシグナル動態を生きのまま観測し蛍光の輝度変化から集団運動時のcAMPリレーを可視化することで、各発生段階の集団運動におけるcAMPリレーの動態や役割を明らかにすることを目指した。

顕微鏡撮影により、集合期や細胞塊の形成期にはcAMPリレーが周期的に伝播し、それにより細胞集団運動が制御されることが確かめられた。一方で、発生を通じた測定により、cAMPシグナルの周期的な伝播は多細胞体形成の過程で徐々に弱まっていき、多細胞体運動時には消失することがわかった。これは発生を通じてcAMPリレーが集団運動の制御に関わるという従来の仮説とは異なり、多細胞体運動はcAMPリレーに依存せずに行われるという新たな発見となる。本研究で見出したこの知見は、cAMPシグナル伝達の上流経路に当たる細胞膜上のイノシトールリン脂質のシグナル経路においても多細胞体形成に伴いシグナル動態が振動から定常状態に移行しているという結果、あるいはcAMPリレーが行えない変異株において特定の条件下ではcAMPシグナルの振動を伴わずに多細胞体形成・運動を行えるという結果からも裏付けられる。遺伝子発現解析やタンパク質の局在の確認から、今回新たに見つかったcAMPリレーの多細胞体形成に伴う消失現象はcAMPシグナルに関与する遺伝子の発現変化やcAMPシグナル受容体の内部移行によりもたらされる可能性が示唆された。細胞の集団運動を制御する細胞間シグナル伝達の動態や役割が発生に伴い変遷することを見出した本研究(図1)は、生物が発生段階など場面ごとに細胞の集団運動を制御する機構を切り替える戦略を持つことを新たに明らかにした。今後、粘菌におけるcAMPリレー消失後の細胞の集団運動の制御機構を探っていくことで、実際どのような集団運動の制御機構に切り替わるのかという変遷の実体や未知の集団運動の制御機構の解明につながる事が想定され、他の生物種に見られる多様な集団運動の制御機構の理解に貢献することが期待できる。

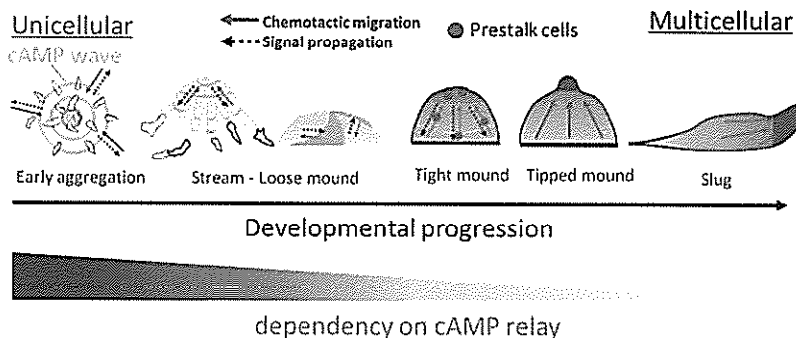


図1. 細胞性粘菌の発生を通じたcAMPシグナル動態の変遷

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (橋 村 秀 典)	
	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 教授 上 田 昌 宏
	副 査 教授 松 野 健 治
	副 査 准教授 藤 本 仰 一
論文審査の結果の要旨	
<p>細胞の集団運動は発生時の器官形成や創傷治癒など様々な活動に重要な現象であるが、その多様さや複雑さから集団運動がどのように制御されているかは未だ不明な点が多い。この集団運動を調べるモデル生物の一つとして細胞性粘菌 (<i>Dictyostelium discoideum</i>) が用いられる。細胞性粘菌は単細胞のアメーバだが、飢餓に陥ると細胞が集合して細胞塊を形成し、その内部での分化・選別を経て組織的な運動を行う多細胞体を形成する。この集合・細胞選別・多細胞運動といった多様な集団運動の制御には走化性物質である cAMP を細胞間で伝播し合う cAMP リレーという化学的な細胞間シグナル伝達が重要な役割を果たすと考えられている。集合期にはこの cAMP リレーにより細胞が協調的に集合することがこれまでに示されている。一方で、集合後の細胞塊における細胞選別や多細胞運動にも cAMP リレーによる運動方向の制御が関わりとされているが、集合後の発生段階における cAMP シグナルを直接検出した研究例はこれまでになく、発生後期の集団運動の制御機構の実体は未だに不明である。本論文では cAMP 感受性の蛍光プローブを導入した細胞を用いたライブイメージングの手法を確立し、細胞の cAMP シグナル動態を生きのまま観測し蛍光の輝度変化から集団運動時の cAMP リレーを可視化することで、各発生段階の集団運動における cAMP リレーの動態や役割を明らかにした。</p> <p>本論文において、集合期や細胞塊の形成期には cAMP リレーが周期的に伝播し、それにより細胞集団運動が制御されることが確かめられた。一方で、発生を通じた測定により、cAMP シグナルの周期的な伝播は多細胞体形成の過程で徐々に弱まっていき、多細胞体運動時には消失することが明らかにされた。よって、全発生ステージを通じて cAMP リレーが集団運動の制御に関わるという従来の仮説とは異なり、多細胞体運動は cAMP リレーに依存せずに行われるという新たな知見を得た。遺伝子発現解析やタンパク質の局在の確認から、今回新たに見つかった cAMP リレーの多細胞体形成に伴う消失現象は cAMP シグナルに関与する遺伝子の発現変化や cAMP シグナル受容体の内部移行によりもたらされる可能性を示唆した。</p> <p>本論文の成果によって、細胞の集団運動を制御する細胞間シグナル伝達の動態や役割が発生に伴い変遷することが明らかにされ、生物が発生段階など場面ごとに細胞の集団運動を制御する機構を切り替える戦略を持つことが示された。これらの成果は、他の生物種に見られる多様な集団運動の制御機構の理解に貢献することが期待できる。</p> <p>よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。</p>	