



|              |                                                                                                                                         |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | Maternal almondex, a neurogenic gene, is required for the proper subcellular distribution of Notch in early embryogenesis of Drosophila |
| Author(s)    | Das, Puspa                                                                                                                              |
| Citation     | 大阪大学, 2019, 博士論文                                                                                                                        |
| Version Type | VoR                                                                                                                                     |
| URL          | <a href="https://doi.org/10.18910/76209">https://doi.org/10.18910/76209</a>                                                             |
| rights       |                                                                                                                                         |
| Note         |                                                                                                                                         |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## Abstract of Thesis

Name ( P u s p a D a s )

Title

Maternal *almondex*, a neurogenic gene, is required for the proper subcellular distribution of Notch in early embryogenesis of *Drosophila*  
 (母性 neurogenic 遺伝子 *almondex* はショウジョウバエ初期胚におけるNotchの正常な細胞内分布に必要である)

## Abstract of Thesis

Notch signaling plays crucial roles in the control of cell fate and physiology through local cell-cell interactions. The core processes of Notch signal transduction are well established, but the mechanisms that fine-tune the pathway in various developmental and post-developmental contexts are less clear. *Drosophila almondex*, which encodes an evolutionarily conserved double-pass transmembrane protein, was identified in the 1970s as a maternal-effect gene that regulates Notch signaling in certain contexts, but its mechanistic function remains obscure. In this study, I examined the role of *almondex* in Notch signaling during early *Drosophila* embryogenesis. I found that in addition to being required for lateral inhibition in the neuroectoderm, *almondex* is also partially required for Notch-signaling-dependent *single-minded* expression in the mesectoderm. Furthermore, I found that *almondex* is required for proper subcellular Notch receptor distribution in the neuroectoderm, specifically during mid-stage 5 development. The absence of maternal *almondex* during this critical window of time caused Notch to accumulate abnormally in cells in a mesh-like pattern. This phenotype did not include any obvious change in subcellular Delta ligand distribution, suggesting that it does not result from a general vesicular-trafficking defect. Considering that dynamic Notch trafficking regulates signal output to fit the specific context, I speculate that *almondex* may facilitate Notch activation by regulating intracellular Notch receptor distribution during early embryogenesis.

**Key words:** *almondex*, *Notch*, Neurogenesis, Notch signaling, Trafficking, *Drosophila*

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

| 氏 名 ( P u s p a D a s ) |     |     |                     |
|-------------------------|-----|-----|---------------------|
|                         | (職) | 氏 名 |                     |
| 論文審査担当者                 | 主 査 | 教 授 | 松野 健治               |
|                         | 副 査 | 教 授 | 上田 昌宏               |
|                         | 副 査 | 准教授 | 三間 穰治               |
|                         | 副 査 | 教 授 | 北川 元生 (国際医療福祉大学医学部) |

## 論文審査の結果の要旨

Notch シグナル伝達は、直接的な細胞間接触を介して様々な細胞運命決定を調節する。ショウジョウバエ *almondex* (*amx*) は、胚神経上皮における Notch シグナル伝達の活性化に必要であることが知られてきたが、それ以前に、胚発生初期にも機能していることを示唆する実験結果が報告されていた。そこで、本博士論文では、胚発生初期における *amx* の Notch シグナル伝達における機能を明らかにすることを目的として研究が行われた。

ショウジョウバエ胚の発生初期では、*mesectoderm* において、*single-minded* (*sim*) の発現が Notch シグナル依存的に誘導されることがわかっていた。*in situ* ハイブリダイゼーション法を用いて、*amx* 突然変異体における *sim* の発現を調べたところ、野生型胚と比較して低下していた。したがって、*amx* は、発生初期における Notch シグナルの活性化に必要であることが示された。Notch の細胞内小胞輸送は、Notch シグナルの活性化に必要である。そこで、*amx* 突然変異の初期胚における Notch シグナルの低下の原因が、Notch の細胞内輸送の異常に起因する可能性があるかと予測して実験が行われた。発生初期の各発生ステージにおいて、*mesectoderm* を含む胚の領域における Notch の細胞内分布を、野生型と *amx* 突然変異で比較した。その結果、*amx* 突然変異胚において、Notch が細胞内の網目状構造に蓄積していることがわかった。このような異常な蓄積は、Notch に特異的であった。また、Notch シグナルの活性化が起こらない別の遺伝子の突然変異体においては、このような異常は起こらなかった。従って、*amx* 突然変異胚における Notch の網目状構造への異常蓄積は、Notch シグナルの低下の結果ではなく、原因である可能性が示唆されている。

*amx* 突然変異胚で Notch が蓄積している網目状構造が、いかなる細胞内区画であるかが調べられた。主要な細胞内区画のマーカータンパク質と、網目状構造の Notch の共局在を調べたが、網目状構造と一致する分布を示すものは同定できなかった。また、*amx* 突然変異胚において、主要な細胞内区画のマーカータンパク質の分布に異常は認められなかった。さらに、これらの胚において、網目状構造が分布する細胞の頂端面付近の細胞膜、アクチン細胞骨格にも異常は認められなかった。従って、現在のところ、*amx* 突然変異胚で Notch が蓄積している網目状構造の実体は不明である。

本研究の成果によって、ショウジョウバエ初期胚においても *amx* が機能していることが初めて明らかにされた。また、*amx* 突然変異胚において、Notch の細胞内分布が異常になることを示した。現在のところ、この Notch の分布異常が、Notch シグナルの低下の原因であるかどうかは不明であるが、Notch の正常な細胞内輸送が Notch シグナルの活性を制御している様々な例が報告されていることから、その可能性は高いものと予測できる。

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。