



Title	TalinBによるPI3Kシグナル伝達経路を介した集団運動の制御
Author(s)	山崎, 真一
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/76638
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨

氏 名 (山 崎 真 一)	
論文題名	TalinBによるPI3Kシグナル伝達経路を介した集団運動の制御 (TalinB regulates collective cell migration via PI3K signaling)
論文内容の要旨	
<p>Collective cell migration is a coordinated migration of multiple cells, which has important roles in various physiological phenomenon including embryonic morphogenesis, wound healing, and cancer invasion in multicellular organisms. Multiple processes including the cell adhesion, cytoskeletal activity, and guidance by chemical and mechanical cues are required for the coordinated behaviors between multiple cells. Here I have focused on talin which is a key adhesion molecule in collective cell migration.</p> <p>To explore the roles of TalinB on collective cell migration, the cells lacking the talinB gene were observed at the mound stage. Wild-type cells exhibited collective rotational migration continuously in one direction, while the talinB-null cells lost the normal directional movement and randomly migrated each other, showing severe defects in the collective migration. Next I characterized cellular cAMP production in a mound by analyzing the fluorescence intensities of Flamindo2 which is a live reporter of cAMP and decreases its fluorescence along increases in cAMP concentrations. Wild-type cells exhibited that periodic cAMP waves rotationally traveled in a mound, which was closely correlated with changes in cell velocity. On the other hand, talinB-null cells exhibited severe defects in such cAMP dynamics. $PI(3,4,5)P_3$, a key molecule of directional migration as well as cAMP production, was recruited to the leading edge of individual cells in an oscillatory manner in a mound of wild-type cells. On the other hand, talinB-null cells exhibited continuous recruitments of $PI(3,4,5)P_3$ on the plasma membrane of individual cells in a mound without obvious cAMP waves. These results indicated that talinB-null cells produced excess amounts of $PI(3,4,5)P_3$ on the membrane, which was followed by abnormal cAMP dynamics. To examine this hypothesis, PI3K activity was reduced by either its gene disruption or a specific inhibitor. Both cases were partially able to recover the defects of talinB-null cells in collective cell migration.</p> <p>Taken together, this study shows that TalinB regulates the collective cell migration via PI3K activity, which provides a new insight into collective cell migration by coordinating the phosphatidyl inositol signaling transduction pathway and cell adhesion.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (山 崎 真 一)			
	(職)		氏 名
論文審査担当者	主 査	教授	上田 昌宏
	副 査	教授	難波 啓一
	副 査	教授	平岡 泰
	副 査	教授	深川 竜郎

論文審査の結果の要旨

細胞の集団運動 (collective cell migration) は、多細胞生物における胚の形態形成、創傷治癒、癌浸潤などのさまざまな生理学的現象に重要な役割を果たす。個々の細胞の運動が、細胞間で化学的なガイダンス因子によって調節されることや、細胞間の物理的接着によって調節されることで、細胞の集団運動が起こると考えられている。細胞の集団運動のモデル生物である細胞性粘菌 *Dictyostelium discoideum* では、細胞外に放出される cAMP が発生の進行に伴って起こる細胞集合に関与する化学的なガイダンス因子であることが明らかになっている。cAMP の進行波が細胞間で自己組織化されることにより、数万以上の粘菌細胞が集合して一つの多細胞体を形成する。集合した直後の多細胞体はマウンドと呼ばれるが、このマウンド中で細胞間接着が強固になり、一連の形態変化と細胞分化を経てスラッグと呼ばれるナメクジ様の多細胞体となる。従来、cAMP の進行波は、初期の細胞集合、マウンド、および、スラッグにおける細胞の集団運動にとって不可欠であると考えられてきたが、最近ではスラッグの段階では cAMP の進行波は必須ではなく細胞間接着がより支配的な役割を果たしていることがわかってきた。すなわち、マウンドからスラッグに移行する発生段階において、化学的なガイダンス因子による運動調節から物理的な接着による運動調節に変化することで、細胞の集団細胞が起こることがわかってきた。しかしながら、細胞の集団運動の調節にはたらく分子基盤は未解決の問題である。

本論文において山崎真一氏は、細胞運動を担うアクチン骨格系と細胞接着を担う接着分子の両方と相互作用する分子である Talin に着目した。Talin B を欠損した粘菌細胞を用いて細胞の集団運動を解析することにより、Talin B がマウンド内で cAMP の進行波を維持することにより細胞の集団運動を引き起こすことに必須の分子であることを明らかにした。また、Talin B は PI3 キナーゼの活性調節を介して cAMP の進行波形成に関与することを明らかにした。すなわち Talin B はマウンド期における化学的なガイダンス因子による細胞の集団運動の調節に働いていた。さらに、Talin B はマウンド期からスラッグ期に移行する過程に必須であり、細胞間の物理的な接着による細胞の集団運動にも重要な役割を持つことを明らかにした。

このように、本論文は、多細胞生物の発生における細胞の集団運動の制御メカニズムの一端を明らかにしており、この成果は、発生生物学、細胞生物学、生物物理学研究に大きく寄与する。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。