OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Multiple excitable signaling dynamics regulate pseudopod formation in eukaryotic chemotaxis
Author(s)	田鍋, 友紀
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/77465
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　田鍋　友紀　）	
論文題名	Multiple excitable signaling dynamics regulate pseudopod formation in eukaryotic chemotaxis (複数の興奮性シグナル経路による走化性の仮足形成調節機構)

論文内容の要旨

細胞は外部環境にある化学物質の濃度勾配を感知し、仮足を形成して進む性質を有している。走化性と呼ばれるこの性質は発生や免疫応答、がん細胞の浸潤など様々な生命現象で機能しており、生物によって必須な能力である。真核生物の細胞性粘菌を用いた走化性研究から、細胞の仮足形成はsGC（グアニル酸シクラーゼ）経路やPIP3経路、そしてTorC経路といった複数のシグナル伝達経路によって時空間的に制御されていることが分かっている。各経路のシグナル分子が仮足となる部分に局在し、細胞骨格の構造変化を引き起こすことで仮足が形成されるが、近年シグナル分子の1つであるPIP3局在が興奮系様の応答を示すことが明らかとなった。更に、その性質は進化的に保存されており、仮足形成における興奮性の役割が注目されている。PIP3経路については詳細な解析が進んでいるものの、他の経路の応答性との比較や、複数のシグナル伝達経路が細胞の仮足形成をどのように調節しているのかは調べられてこなかった。

本研究では、生細胞の蛍光イメージングによりsGC局在応答の定量解析を行った。その結果、sGC局在が興奮系の特徴である0/1応答や不応期を示し、PIP3だけでなくsGC局在もまた興奮性のシグナル伝達経路であることを明らかとした。特に、sGC局在の方がPIP3局在より短い不応期を有しており、より速く外部環境への変動に応答可能であることが分かった。また、sGCの酵素活性により合成された細胞内cGMP及びcGMPに結合するタンパク質GbpCが、sGC局在やActin重合を抑制していることを見出した。このネガティブフィードバック制御がsGC局在の不応期を決定づけており、細胞の仮足形成を制御していることを示した。これらの結果を踏まえ、sGCとPIP3の同時イメージングを行うことで、細胞の仮足伸長が異なる不応期をもつ興奮性シグナル経路によって加算的に調節されていることを明らかとした。今後の課題は、sGC局在が有する興奮性の数理的解析と、複数の興奮性シグナル経路の走化性への寄与を明らかにすることである。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名	（　田鍋　友紀　）	
	（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
	副 査	
	副 査	

論文審査の結果の要旨

細胞が化学物質の濃度勾配に沿って一定方向へと運動する走化性（chemotaxis）は、初期発生、免疫応答、神経ネットワーク形成、ガン転移など幅広い生命現象でみられる重要な性質である。走化性を示す細胞は、誘引物質の濃度勾配の高濃度側で仮足を形成することで細胞運動を引き起こす。細胞が受容した誘引物質のシグナルは、並行する複数のシグナル伝達経路によってアクチン骨格系に伝達され、アクチン重合の制御を通して仮足形成を誘導する。このような走化性シグナル伝達経路の１つであるイノシトールリン脂質 PI(3,4,5)P3 のシグナル経路は、「全か無かの応答」、「波としての性質」、「不応期」によって特徴付けられる興奮系（excitable system）の性質を示す。細胞は様々な大きさの濃度勾配の入力に対して一定した大きさの仮足を出力として形成するが、こうした走化性応答の特性は細胞内シグナル伝達系が興奮系の特徴を持つことによる。これまでイノシトールリン脂質シグナル伝達系（PI(3,4,5)P3 シグナル伝達系）については研究が進んで来たが、しかし、この系と並行する他のシグナル伝達系が興奮性の特性を持つか、もし持つ場合、その特性が仮足形成や細胞運動にどのような影響を及ぼすかは不明であった。本論文では走化性においてなぜ複数のシグナル伝達経路が並走するのか、その生理学的機能について興奮性の観点から明らかにすることを目的とした。

本論文では、細胞性粘菌の走化性シグナル伝達において PI(3,4,5)P3 シグナル伝達系と並行する経路として可溶性グアニル酸シクラーゼ（soluble guanylnyl cyclase, sGC）経路を研究対象とした。sGC の応答が興奮性の特性を持つか否かを調べるために、誘引物質のケージド化合物とフローチャンバーを組み合わせる実験系を開発し、細胞に与える誘引物質刺激の大きさや時間的な長さを高精度に制御して様々な刺激に対する細胞応答を定量的に解析した。結果、sGC 経路が興奮系の特性である「全か無かの応答」、「波としての性質」、「不応期」を持つことを明らかにした。また、sGC 経路と PI(3,4,5)P3 経路の時空間動態を同時に計測する実験により、この二つのシグナル伝達系は両方とも興奮系の特徴を示すが、その特性が異なることを見出した。sGC 経路は PI(3,4,5)P3 経路より不応期の長さが短いという特徴を明らかにした。さらに、sGC 経路と PI(3,4,5)P3 経路の生理機能を明らかにするために、仮足形成と細胞運動の時空間動態を定量的に解析ところ、２つの経路は各々異なる特徴を持つ仮足を形成すること、また、両経路が同時に活性化された仮足ではその寿命が伸びることで安定した細胞運動につながることを明らかにした。これらの事実から、異なる興奮系の特性を持つ複数のシグナル伝達経路が仮足形成のダイナミクスに多様性を与え、異なる時間スケールで細胞運動を調節することが明らかとなった。こうした仕組みは、複雑な外部環境から与えられる様々な時間スケールでの刺激に対して細胞が柔軟に応答することを可能にしていると考えられる。これら一連の発見は、走化性において複数のシグナル伝達経路が並行して存在する生理学的意義の理解を大きく進めるものである。

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。