

# 非対称分裂を制御する Wnt シグナルに関与する新奇遺伝子の研究 Studies of novel genes required for Wnt-regulated asymmetric divisions

国立遺伝学研究所 澤 齊

受精卵から個体が発生するまでには、多様な種類の細胞が作られる必要がある。非対称分裂は1つの細胞から2種類の異なる性質の細胞を作る機構である。線虫 *C. elegans* の非対称分裂は Wnt シグナルによって制御される。通常の Wnt シグナル経路と異なる点は、Wnt 経路の因子が細胞内で非対称に局在する点である。細胞が Wnt タンパク質を認識すると、受容体である Frizzled、下流の因子である Dishevelled は細胞の後ろ側の表層に局在し、反対に  $\beta$ -catenin や APC 蛋白は細胞の前側の表層に局在する。細胞分裂が終期に入り核膜が再形成されると  $\beta$ -catenin が後方の核に局在する。その結果、転写が非対称に制御されることにより異なる運命を持つ娘細胞が形成される。これまでに我々は細胞表層の  $\beta$ -catenin や APC が  $\beta$ -catenin 自身の核局在の非対称性を制御することを明らかにしていたが、具体的な機構は不明であった。

今回我々は Wnt シグナル経路の因子 APC が微小管結合タンパク質でもある点に注目し、微小管が表層から核へのシグナル伝達を仲介しているのではないかと予想した。微小管重合阻害剤で処理すると、核局在の非対称性が失われたことから、核局在の非対称性が微小管依存的に形成されることが示された。微小管の様子を詳細に観察すると、非対称分裂時に星状微小管の数が前側の極では多く、後ろ側の極では少なく、非対称になることがわかった。この微小管の数の非対称性は Wnt シグナルによって制御されており、APC を含む Wnt 経路の変異体では非対称性が失われる。細胞外の Wnt シグナルにより、APC を介して微小管の数が非対称に制御されることが明らかとなった。

このような微小管の数の非対称性の意義を明らかにするため、レーザーを用いて前側や後ろ側の中心体を破壊し、微小管の数の非対称性を改変させた。すると、微小管の非対称性を失わせたときには核局在の非対称性が失われ、微小管の非対称性を増強したときには核局在の非対称性も増強された。さらに、微小管の非対称も核局在の非対称性も失われる wnt 変異体で後ろ側の中心体を破壊して微小管の非対称性を人為的に創出すると、核局在の非対称性が形成された。以上のことから、“微小管の数の非対称性”によって“核局在の非対称性”が制御されることが明らかとなった。本研究は、細胞外からのシグナルが微小管の制御を介して核内の遺伝子発現を制御するという仕組みを初めて明らかにした。