

細胞集団移動を介した新奇 PCP 制御機構の解明

A novel mechanism underlying planar cell polarity

秋田大学大学院医学系研究科 山崎正和

上皮組織には、細胞の頂端-基底軸と直交する、特定の方向に沿った極性が存在する。これは、平面内細胞極性 (planar cell polarity ; PCP) と呼ばれ、様々な器官において観察される現象である。動物の体毛や繊毛などが特定の方向を向いているのも、PCP の典型例である。また近年、PCP 制御系の異常が、二分脊椎症や僧帽弁逸脱などの様々なヒト疾患の原因であることが報告され、その多彩な役割が注目されている。

体毛の配向性異常を呈するショウジョウバエ変異体の解析から PCP を司る分子が同定されたのを嚆矢とし、ヒトを含む様々な動物においても多くの PCP 制御分子が見出されている。その中でも、7回膜貫通型タンパク質 Frizzled や7回膜貫通型カドヘリン Flamingo 等から構成されるコアグループ分子群は、PCP の中核をなすと考えられており、コアグループ分子の機能欠損は様々な動物の多様な組織において PCP の異常を引き起こす。しかしながら、組織によっては、コアグループに依存しない PCP 制御機構の存在が示唆されており、例えば、ショウジョウバエ腹部においては、ある遺伝学的背景においてコアグループに依存せずに体毛の配向性が揃う現象が報告されている。最近、マウスの組織においても類似の現象が報告され、コアグループに依存しない PCP 調節機構が種を超えて存在する可能性も提示されている。このように、近年、コアグループ非依存的 PCP の重要性が高まりつつあるが、その制御機構は未だ不明であり、PCP 分野における謎として残されている。

これまでに代表研究者らは、ショウジョウバエを用いた組織特異的ゲノムワイド RNAi スクリーニングを世界に先駆けて実施し、PCP を含む様々な生命現象に関わる新規遺伝子を多数同定するとともに、この成果と数理モデルの手法を融合することで、組織の方向情報とコアグループを繋ぐ機構を明らかにしてきた (詳細は参考文献を参照)。その後、本スクリーニングの成果を基に、既存の PCP 制御遺伝子とは全く異なる機能を有する PCP 制御遺伝子群を同定している (未発表)。本遺伝子群に属する、*jitterbug* (*jbug*) (アクチン結合タンパク質 Filamin のショウジョウバエホモログ) とその結合因子 *chascon* (*chas*) を欠損させると、コアグループ遺伝子を欠損させた場合と同様に、背毛の配向性が乱れる。しかしながら、これらの遺伝子とコアグループ遺伝子を同時に欠損させると、野生型と比較して、背毛の向きが逆転する。コアグループ分子の機能は相互に関連しており、ショウジョウバエにおいてはコアグループ分子が 1 つでも欠損すると、コアグループ全体の機能が破綻する。この事実は、上述の背毛の向きの逆転現象がコアグループとは異なる未知の機構により制御されていることを意味する。本研究において、代表研究者らは、この PCP 逆転現象をモデルとして用い、ライブイメージングや数理モデルの手法を駆使することで、コアグループに依存しない PCP 制御機構の解明を試みた。その結果、細胞集団移動がコアグループ非依存的 PCP 制御機構の実体であることを見出した。

【参考文献】

- Mummery-Widmer, J.L. et al. Genome-wide analysis of Notch signalling in *Drosophila* by transgenic RNAi. *Nature* 458, 987-992 (2009)
- Ayukawa, T. et al. Dachous-dependent asymmetric localization of spiny-legs determines planar cell polarity orientation in *Drosophila*. *Cell Reports* 8, 610-621 (2014)