

## 研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 単一細胞レベルのパターン形成：細胞極性の制御機構

2. 研究代表者名： 上村 匡

### 3. 研究概要

#### [上村グループ]

高次生命活動を支える細胞の形作りの仕組みを、以下の観点から解析した。神経突起のパターン形成において、7回膜貫通型カドヘリンが重要な役割を果たすことをショウジョウバエと哺乳類脳のスライス培養を用いて示した。このレセプターの分子機能を明らかにする目的で、細胞外または細胞内領域に結合する分子を分離しつつある。樹状突起の分岐の複雑度や伸長を調節する遺伝子を単離した。また、上皮細胞の平面内極性において、極性制御タンパク質の細胞内局在を調節する仕組みを検討した。さらに、アクチン細胞骨格系を制御する新規フォスターゼ Slingshot を発見し、その基質を明らかにした。

#### [見学グループ]

細胞極性の転換により直角に曲がる顆粒細胞の二相性移動を解析し、運命の異なる2種の先導突起により異なる核移動ダイナミクスが駆動される事を明らかにした。また極性変換期に発現する遺伝子として 新規膜貫通分子DNERを同定し、DNERがニューロンの樹状突起やある種の先導突起に特異的に分布する分子機構を明らかにした。

#### [田畑グループ]

大脳皮質形成過程において、厳密に制御された神経細胞の移動過程は必須のイベントであるにも関わらず、有効な解析方法が無かった。そこで我々は、生きた齧歯類子宮内胎児脳への新規遺伝子導入法を開発し、これまでになく鮮明、かつ特異的に移動神経細胞を可視化した。この手法によって、30年来教科書に記載されている古典的な細胞移動モデルに大きな変更を強いる、全く新しい皮質形成の概念を明らかにした。

#### [永渕グループ]

上皮組織が正常な分化過程を経て形成される過程を分子レベルで明らかにする。細胞は上皮分化誘導可能なマウスF9細胞を用い、細胞接着関連因子の遺伝子破壊を行って、細胞間接着が上皮形成に及ぼす役割を解析する。これまでに上皮分化過程の詳細な観察およびβカテニン、プラコグロビンの遺伝子破壊に成功した。

### 4. 中間評価結果

#### 4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

当初の計画通り研究は順調に進捗している。研究代表者は神経突起のパターン形成において7回膜貫通型カドヘリン (flamingo) が重要な働きをしていることを発見したことに端を発して、細胞極性のパターン形成を単一細胞レベルで調節する分子機構を明らかにする目標を立てている。その計画のうち、flamingoの機能の解析をショウジョウバエおよびマウススライス脳を用いた計画については計画を上回る成果が得

られている。その他の分子機構についても樹状突起パターンを調節するAbrupt遺伝子の同定、アクチン細胞骨格系を制御する新規フォスファターゼSlingshotの発見など順調に進展している。

#### 4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

細胞極性や神経樹状突起の分岐パターンを支配する新規遺伝子を見いだす試みを続けることは今後とも必要であるが、残された時間の中でそのいずれに焦点を当てて研究の展開をはかるかの判断が重要となろう。また、細胞表面や細胞骨格などへのそれぞれの分子の局在の機能的意味、分子作動機構をどこまで明らかにできるのかが、勝負のしどころである。その意味で、研究対象が拡散してしまわないように注意を払う必要がある。

#### 4-3. 今後の研究に向けて

それぞれの協力研究者の研究の進捗状況は十分に高いと判断されるが、全体を取りまとめて共同研究としたからこそ実現する成果が見えにくい。CRESTの特性を生かして、研究代表の研究に共同研究者がどのように貢献しているのかをさらに整理する必要があるのではないか

#### 4-4. 戦略目標に向けての展望

細胞極性の分子機構の解明は、生物の発生・分化・再生の全ての領域にまたがる重要なテーマであり、分子細胞生物学技術を応用につなげるためにも絶対に必要な知識である。しかし、その重要性の割には研究が遅れており、上村グループの研究は戦略目標に向けて適切なものである。

#### 4-5. 総合的評価

細胞の形態・極性の分子機構の解明に向けて順調に進展している。当面はいくつもの分子機構の研究と並列してすすめねばならないが、次の段階ではもう少し研究目標の絞り込みが必要になると思われる。また、研究代表者の研究を支える分担者の役割の明確化が必要である。