

論文審査の結果の要旨

氏名 澤 真理子

本論文は、この研究分野における歴史的背景と関連研究の総括、その中で本研究の位置づけ、研究手法の説明、実験結果とそれに対する討論が明記されており学位論文に関する指針に沿ったものと認められる。

本研究は、多細胞生物の形態形成過程におけるアクチン細胞骨格の再編機構を解明するために線虫をモデル生物として Arp2/3 複合体及び WASP ファミリータンパク質の機能解析を行ったものである。多細胞生物の形態形成期には、様々な細胞の形態変化や細胞移動が重要である。この細胞の動的変化に伴い、アクチン細胞骨格は再編され新たなフィラメント状アクチンが形成される。これまでに培養細胞や精製タンパク質を用いた再構築系での解析から、Arp2/3 複合体と WASP ファミリータンパク質は、速やかなアクチン重合を促す重要な因子であることが示されてきた。しかし、これらの因子の個体レベルでの機能の詳細は明らかではない。さらには、多細胞生物の形態形成過程におけるアクチン細胞骨格の再編が、どのような現象を担い如何に制御されているのかということは多くは未解明である。これまでに行われてきたマウスやショウジョウバエを用いた個体レベルの研究は、モデル生物自体の発生過程が複雑であるために、各因子の重要性を示すことはできても、実際に各因子が細胞の形態変化や細胞移動にどの様に関わっているのかということの詳細を解析することが非常に困難であったからだ。一方、培養細胞を用いた単細胞系での解析では、多細胞生物でみられる細胞集合体の移動過程の詳細を解析することは難しい。このような背景の中で、本研究は多細胞生物でありながら形態がシンプルな線虫をモデル生物としたことで、Arp2/3 複合体及び WASP ファミリータンパク質が、線虫の形態形成を担う表皮細胞の移動過程において重要であることを明らかにした点に新規性が認められた。

特に Arp2/3 複合体に関するこれまでの研究は、構造解析や培養細胞系での解析が主であった。そのため、Arp2/3 複合体の細胞移動における重要性は明らかでありながら、個体レベルの機能については多くは明らかではなかった。本研究は線虫をモデル生物としたことで、線虫 Arp2/3 複合体が形態形成を担う表皮細胞の移動過程でフィラメント状アクチンの形成に必須な因子であることを明らかにした。さらに、Arp2/3 複合体の活性化因子であることが推測された線虫 WASP ファミリータンパク質 WSP-1 及び WVE-1 の機能が、実際に Arp2/3 複

合体と合致するというを示した。また哺乳類 WASP ファミリータンパク質の一因子である WAVE の安定化に関わる因子 Abi の線虫における相同遺伝子が、表皮細胞の移動過程で機能することを示した。これまでに表皮細胞の移動を促す因子として報告されていたのは GEX-2, GEX-3 のみであり、表皮細胞の移動に伴って形成されるフィラメント状アクチンの集積が如何に制御されているのかは謎であった。本研究の中で GEX-2, GEX-3 及び線虫 Abi が線虫 WVE-1 の安定性に関わることが示された。このことは、線虫の形態形成過程で、GEX-2, GEX-3 及び線虫 Abi が WVE-1 と機能上相互作用をもち Arp2/3 複合体の活性に関わる可能性を示した。よって、本研究の成果は、線虫の形態形成を担う表皮細胞の移動過程における細胞移動の制御機構に新たな知見をもたらしたと言える。

線虫の発生過程では、表皮細胞の移動のみでなく細胞質分裂時にもアクチン細胞骨格が再編される。その中で、線虫 Arp2/3 複合体及び WASP ファミリータンパク質は表皮細胞の移動過程で重要であった。アクチン重合に関わる因子群の中で Arp2/3 複合体の最も顕著な特徴は、アクチン細胞骨格の再編においてアクチンの枝分かれ構造を可能にする点である。よって Arp2/3 複合体が、多細胞生物の発生過程でみられる様々なアクチン細胞骨格系の再編の中で、平面的広がりをもった表皮細胞の動的変化を担うという役割分担を示唆した点は意義深い。

本研究において見出された、線虫 Arp2/3 複合体及び WASP ファミリータンパク質が担う表皮細胞の移動過程における機能は、これまで高等生物を用いた解析においても、単細胞系での解析においても明らかにすることができなかった、個体レベルでの時間的空間的に制御された細胞集合体の移動とその制御機構という問題を解く糸口を示したものと評価できる。

Arp2/3 複合体及び線虫 WSP-1 の機能解析は、末次志郎氏、杉本亜砂子氏、三木裕明氏、山本正幸氏及び竹縄忠臣氏との共同研究として論文発表がなされているが、分析及び検証は論文提出者が主体となり行ったものである。この研究成果に対する論文提出者の寄与は十分であると言える。よって、審査委員会は全員一致で澤真理子に博士（理学）の学位を授与できると認める。