

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 10 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2012

課題番号：21770250

研究課題名（和文）神経上皮細胞層変形のための平面内極性シグナル伝達機構の研究

研究課題名（英文）Mechanisms of the PCP signal transduction to bend neuroepithelial layer

研究代表者 西村 珠子（NISHIMURA TAMAKO）

神戸大学自然科学系先端融合研究環・重点研究部

研究者番号：40415261

研究成果の概要（和文）：

神経管は中枢神経系の前駆体で、神経板が前後軸に沿って陥入することで形成されるが、そのメカニズムは明らかでなかった。我々は、神経板を構成する神経上皮細胞の頂端側の細胞接着部位において、アクトミオシン細胞骨格が前後軸と垂直な方向に活性化し、かつ収縮することにより、管腔形成が起こることを見出した。さらに、平面内極性シグナル伝達系が、神経板アクトミオシンの方向性のある活性化を制御することも明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

Neural tube is the precursor of the central nervous system, and formed by the bending of the neural plate along the body axis, although underlying mechanisms were not completely understood. We found that at the apical cell-cell contact sites of the neuroepithelial cells, which constitute neural plate, actomyosin cytoskeleton is activated and contracted in the direction perpendicular to the body axis, leading to a tube formation. Furthermore, we uncovered a novel signaling pathway in which the planar cell polarity signaling regulates the polarized activation of actomyosin in the bending neural plate.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・発生生物学

キーワード：神経管、平面内極性、F-アクチン、ミオシン

1. 研究開始当初の背景

動物の発生過程で、上皮細胞層は、折り畳

み・陥入・伸長等を繰り返すことにより、複雑な組織や器官を形成する。上皮細胞層の変形機構の一つ apical 収縮は、apical 側の細

胞間接着に局在する F-アクチンが収縮して細胞層を折り曲げる現象で、原腸陥入や神経管の陥入時にみられるが、その分子機構は未だ不明な点が多い。

我々は以前に、神経管の陥入に必須な分子 Shroom3 の機能解析を行い、Shroom3 が Rho キナーゼを結合して細胞層 apical 側の細胞間接着 (Adherens Junction, AJ) に局在させ、ミオシンを局所的に活性化することで apical 収縮に関与することを明らかにした。さらに、神経管を構成する上皮細胞層の apical 面における収縮は一様に起こるのではなく、細胞層平面内において、ある一定方向に、極性を持って起こることを示唆する新現象を発見した。そこで、この平面内極性が関与すると思われる apical 収縮の制御機構の研究に着手した。

2. 研究の目的

神経管は、神経上皮細胞層が前後軸方向に陥入して形成されるが、その分子機構は未だ不明な点が多い。我々はこれまでに、神経管陥入時の神経上皮細胞層 apical 面において、ミオシンが一定の方向に極性を持って活性化し、かつ収縮する現象を見出した。

そこで本研究では、この平面内極性を伴った神経上皮細胞の apical 収縮の制御機構を明らかにし、上皮細胞層変形のための新しいシグナル伝達系の解明をめざす。

3. 研究の方法

まず、種々の系で平面内極性を制御し、かつ神経管形成への関与が報告されている平面内極性 (Planar cell polarity, PCP) 制御分子について、神経管陥入時のミオシン活性化の平面内極性形成に関与しているかを検討した。神経管形成期のニワトリ胚を用いて、PCP制御分子をノックダウンした際の活性化ミオシンの分布について検討した。

次に、PCP分子の下流で活性化ミオシンの極性を制御する実働分子、すなわち背腹軸方向に極性を持って活性化または局在することで、極性のあるミオシン活性化を引き起こす分子の探索を行った。ミオシンを直接リン酸化する Rho キナーゼは神経上皮細胞の apical junction に分布するため、その上流で RhoA の活性化を制御する RhoGEF に着目し、同様にニワトリ胚を用いて検討を行った。

さらに、PCP制御分子と RhoGEF をつなぐシグナル経路について、ニワトリ胚および培養上皮細胞を用いて検討を行った。これらと並行して、見出したシグナル分子の神経上皮細胞における動態、およびそれらの

分子の細胞骨格系への影響について、ニワトリ胚神経管を用いたライブイメージングにより可視化を行うことで、本シグナル伝達系の検証を行った。

4. 研究成果

我々は、神経上皮細胞層の AJ において、アクチンミオシンが背腹軸方向に活性化し、かつ収縮することを見出した。(図 1)。

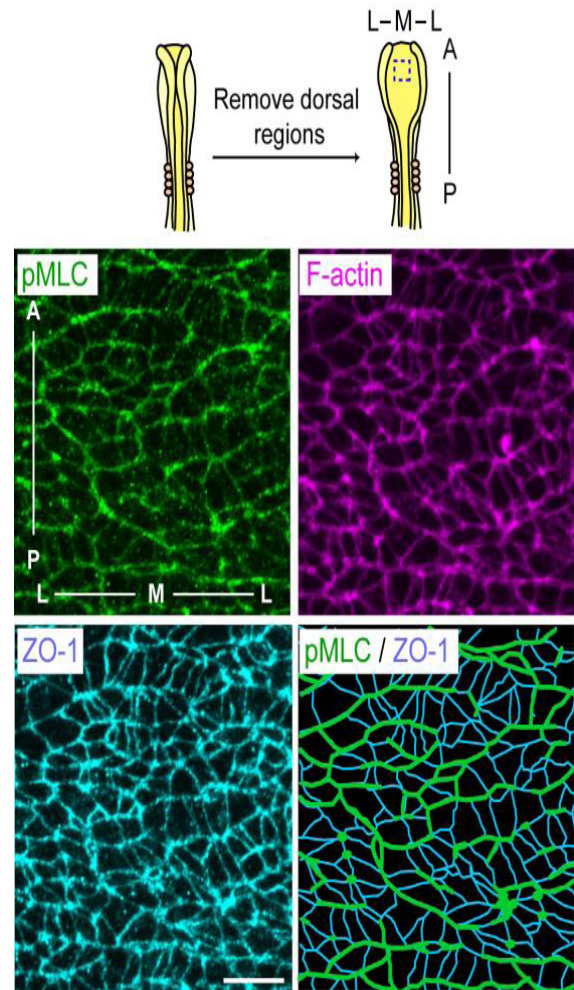


図 1 神経上皮細胞層 apical 面では活性化ミオシンおよびアクチンケーブルが背腹軸方向の AJ に分布する。

またその作用機構については、PCP 制御分子 Celsr1 が AJ で背腹軸方向に極性分布し、PCP シグナル制御分子 Dishevelled や DAAM1 の活性化を介して、PDZ-RhoGEF および ROCK を極性分布させ、かつ活性化することを見出した (図 2、図 3)。

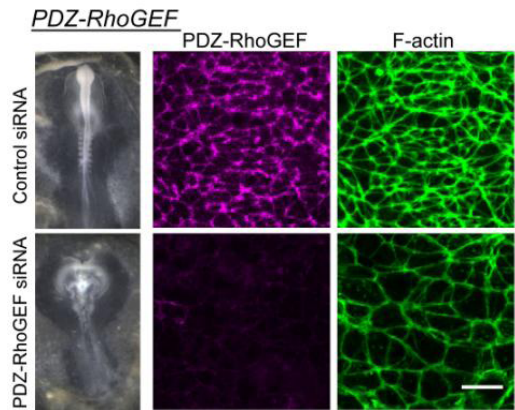
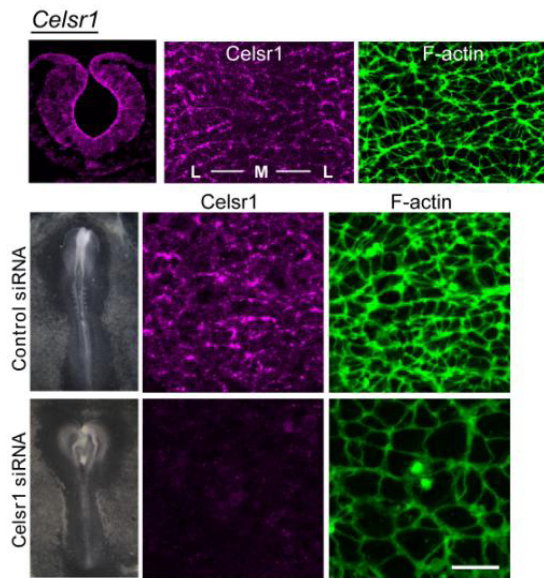


図2 Celsr1およびPDZ-RhoGEFは神経上皮細胞層 AJ におけるアクトミオシンの極性分布を制御する

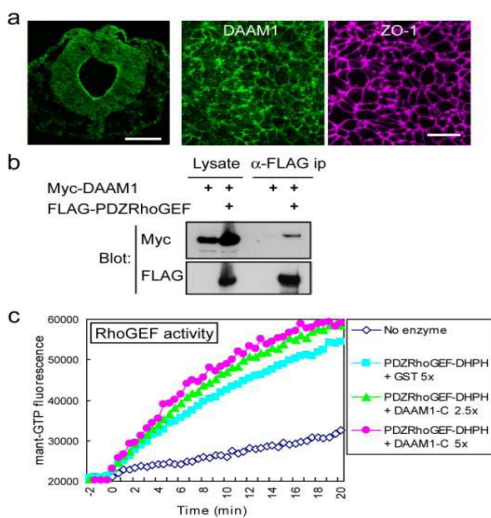


図3 PCP 制御分子 DAAM1 は神経上皮細胞層 AJ に分布し、PDZ-RhoGEF と相互作用してその活性を上昇させる

これらの結果をもとに、神経上皮細胞層では、PCPシグナル伝達系を介して、AJの背腹軸方向の収縮が起こる結果、細胞層が前後軸に沿って陥入し神経管が形成されるとい、新しいモデルを発表した。(図4)

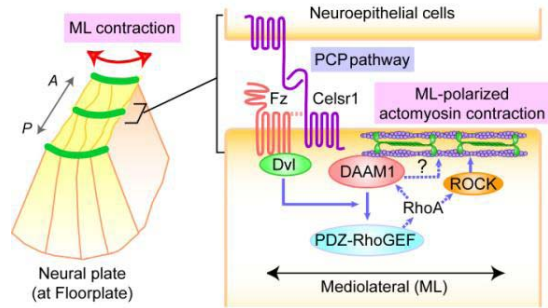


図4 神経管形成におけるアクトミオシンの平面内極性のある収縮とそのシグナル伝達経路

今後は、神経板陥入のための平面内極性シグナル伝達系の更なる解明を目指す。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

① Tamako Nishimura, Hisao Honda and Masatoshi Takeichi, Planar cell polarity links axes of spatial dynamics in neural tube closure.

Cell (2012) 149:5, 1084-1097.

(査読あり)

② Tamako Nishimura and Masatoshi Takeichi, Remodeling of the adherens junctions during morphogenesis.

Current Topics in Developmental Biology (2009) 89, 33-54.

(査読無し)

[学会発表] (計2件)

① 西村珠子、竹市雅俊、神経管形成に必要なアクトミオシンの極性的収縮は平面内極性分子 Celsr1 によって制御される

第85回日本生化学会大会

2012年12月14日

福岡

② 西村珠子、竹市雅俊、PCP signals regulate neural tube closure through polarized

activation of actomyosin cables
associated with the adherens junctions.
第 44 回日本発生生物学会年会
2011 年 6 月 19 日
沖縄

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西村 珠子 (NISHIMURA TAMAKO)
神戸大学自然科学系先端融合研究環
研究者番号：40415261