

論文内容の要旨

申請者氏名 吉野 剛史

動物の細胞はその形態から上皮と間充織に大別される。上皮細胞はシートや管などの構造を形成するのに対して、間充織細胞は多くの場合、移動能を持つ。胚発生やガン転移の際には、上皮細胞はしばしばその形態を間充織に転換する過程 (EMT) を経て移動能を獲得する一方、間充織細胞はしばしば上皮化して上皮組織を形成する。

様々な局面で EMT が見られる組織の一つに体腔上皮がある。胚発生過程では、体腔上皮の細胞は、EMT を起こして生殖巣 (精巣および卵巣) や腸など様々な重要な組織の間充織を形成する。一方で体腔上皮に由来する卵巣ガンや中皮腫の細胞は EMT を経て全身に転移する。

これまでのところ、生体内で、体腔上皮の細胞に EMT を起こさせる機構の理解は進んでいない。その理由として、解析するためのいい方法が確立されていないことがあげられる。第一部では、ニワトリ初期胚の中腎を覆う体腔上皮 (本研究ではこの上皮を Neph-CE; nephric coelomic epithelium と命名した) に注目して、解析する方法を確立した。Neph-CE は、体腔上皮の細胞は EMT を起こさず上皮層にとどまり続ける。このため、様々な因子を強制発現することで、体腔上皮の細胞に EMT を引き起こす機構を明らかにできるという方法を確立した。

体腔上皮に由来する組織の一つに生殖巣がある。生殖巣が正しく形成されることは、精子もしくは卵子の振る舞いが正確に調節されるために必須である。生殖腺 (生殖巣の原基) は Neph-CE と隣接する G-CE (gonadal-CE; 本論文で命名) 細胞が EMT を起こして生殖腺細胞へと分化することで形成される。この細胞の振る舞いを担う分子機構については全く分かっておらず、生殖巣の形成機構を理解する上で大きな課題となっている。第二部では、側板中胚葉 (体腔上皮の前駆組織) において G-CE 細胞が存在する部位を特定し、ニワトリ二日目胚で EMT を起こし始めていることを明らかにし、この時期に注目することで、Shh-BMP4 シグナルが生殖腺形成に中心的に働いていることを示した。この研究は、これまで殆ど未知であった初期の生殖巣の形成機構の解明に道を開く重要な研究である。

細胞の上皮化もからだ作りにおいて重要な過程である。からだづくりの際には、無数の上皮組織が規則正しい位置、順番で形成される。しかし「細胞は周辺の上皮組織と相互作用を行いながら上皮化するのか?」といったことや「相互作用をするとすればどのような相互作用を行うのか?」ということについては全く分かっていない。第三部では、Neph-CE が上皮構造を形成する過程をモデルとして、生体内で時空間的に規則正しく上皮構造が形成されるためには、fibronectin を供給する細胞と受容する細胞の相互作用が重要であることを示した。この成果は、生体内で上皮構造が規則正しく形成される機構を解明する上で重要な知見である。

本論文で得られた成果は、体腔上皮の細胞が様々な局面で見せる EMT および上皮化を調節する機構を解明する上で、重要な礎になることが期待される。

論文審査結果の要旨

申請者氏名 吉野 剛史

申請者は、体腔上皮の細胞が示す上皮・間充織転換がどのように制御されているのかに興味を持ち、トリ初期胚を利用して研究を行った。

様々な過程において、体腔上皮細胞がその形態を間充織に転換する過程 (EMT) は重要な役割を担っている。胚発生においては、EMT を経て様々な組織の間充織を形成する一方、体腔上皮に由来する卵巣ガンや中皮腫の細胞は EMT を経て転移する。

これまでのところ、体腔上皮の細胞に EMT を起こさせる機構を解析する方法がほとんどない。申請者は、論文の第一部で、中腎を覆う体腔上皮 (Neph-CE) の細胞が EMT を起こさず上皮層にとどまり続けることを見いだした。そして、この上皮に様々な遺伝子を導入することで、体腔上皮の細胞に EMT を起こさせる機構を明らかにできるという方法を確立した。この結果は、申請者が筆頭著者である論文 (Yoshino et al., Development, Growth & Differentiation in press) で報告されている。

論文の第二部では、体腔上皮に由来する生殖巣 (精巣および卵巣) の原基の形成機構を明らかにしている。精子および卵子の振る舞いが正しく調節されるためには、生殖巣が正確に形成される必要がある。これまでのところ、生殖巣の原基 (生殖腺) が形成される機構については全く分かっていない。申請者らは詳細なラベル実験により、側板中胚葉 (体腔上皮の前駆組織) のうち生殖腺を形成する細胞が存在する位置および形成が開始される時期を明らかにした。さらにこの細胞が生殖腺を形成する際には、Shh-BMP4 シグナルが中心的な役割を果たしていることを見いだした。この成果は初期の生殖巣の形成機構の解明のための礎となる重要な成果である。

論文の第三部ではからだ作りにおいて上皮構造が規則正しく形成されるために用いられている機構を明らかにしている。我々のからだに無数にある上皮組織は秩序だって形成されるが、その制御を担う機構はよく分かっていない。申請者は、Neph-CE を裏打ちする領域に中腎管 (上皮組織) がぎっしりとつまっていることに注目し、Neph-CE の上皮構造の形成と中腎管の形成の関係を解析した。その結果、裏打ちする領域に中腎管が形成されるのに協調して、それを覆う Neph-CE は上皮構造を獲得することを見いだした。この際には、中腎管は、細胞外基質の一つである fibronectin を近接する Neph-CE へと供給することで上皮化を促すことを見いだした。この成果は、複数の上皮組織が秩序だって形成されるために、fibronectin を介して協調的に形成されている可能性を示唆する重要な成果である。

以上のように、本論文は、(1) 生体内で、体腔上皮の細胞に EMT を起こす機構を明らかにする方法を確立し、(2) 初期の生殖巣の形成には Shh-BMP4 シグナルが主要な役割を果たしていることを明らかにし、(3) 異なった上皮組織が秩序だって形成される際には、fibronectin を介して協調的に形成されることを始めて示したものであり学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士 (バイオサイエンス) の学位論文として価値あるものと認めた。