

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <del>1538</del> <sup>1537</sup> 号	氏名	西村 亮祐
審査委員	主査 常山 幸一 副査 竹本 龍也 副査 富田 江一		

題目      Appropriate tension sensitivity of  $\alpha$ -catenin ensures rounding morphogenesis of epithelial spheroids

( $\alpha$ カテニンの適切な張力感受性は上皮スフェロイドの球形への形態形成を確実にする)

著者      Ryosuke Nishimura, Kagayaki Kato, Misako Saida, Yasuhiro Kamei, Masahiro Takeda, Hiromi Miyoshi, Yutaka Yamagata, Yu Amano, and Shigenobu Yonemura

令和4年発行 Cell Structure and Function

第47巻第2号に掲載予定

(主任教授 米村重信)

要旨      アクチン結合タンパク質の $\alpha$ カテニンは、主要な細胞間接着装置である接着結合(adherens junction;AJ)の中心をなすカドヘリン-カテニン複合体に必須の構成要素であり、張力に応答してAJの構造的強化を促すことが知られている。 $\alpha$ カテニン分子にアクトミオシンを介した張力が加わると分子自体の構造が可逆的に変化し、ビンキュリンなど他のアクチン結合タンパクとの結合が可能になるというのがその実態である。その分子レベルの機構に関する理解が飛躍的に進む一方、上皮形態形成における張力感受性の意義は不明であった。申請者は $\alpha$ カテニンを発現しない培養上皮細胞に張力感受性を変えた変異 $\alpha$ カテニンを発現させる実験系を用いて、上皮形態形成における意義を定量的に解析することを試

みた。

得られた結果は以下の通りである。

1. 上皮細胞集団が自発的に接着を行いながら細胞集塊へと形態形成を行う過程を定量的に解析できる浮遊培養系を確立した。
2. 野生型  $\alpha$  カテニンを発現する細胞は、初期形態を細長く規定しても球状の細胞集塊を形成した。その過程では細胞間に強い力がかかっていなかった。 $\alpha$  カテニンを発現していないと細胞集塊形成そのものが阻害されていた。
3. 野生型の代わりに張力感受性が過敏な変異  $\alpha$  カテニンを発現する細胞では細胞集塊形成は起こるが、球形化が妨げられていた。
4. 球形化過程における細胞追跡解析によると、細胞集団は折りたたみ運動を介した再配列によって球形化していた。
5. 野生型では折りたたまれた細胞集団がスムーズに融合して新たな AJ が形成されていたが、張力感受性が過敏な変異体ではその過程が阻害されていた。

以上の結果は、強い力のかからない系では、 $\alpha$  カテニンの適切な張力感受性は球形化という協調した上皮形態形成に必須であること、AJ の迅速な形成がそれに関与していることを示唆しており、その基礎医学における意義は大きく、学位授与に値すると判定した。