

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB	新規創傷治癒モデルを用いた表皮組織再構築の分子メカニズムの解析				
研究テーマ (欧文) AZ	Molecular mechanisms of collective cell movement during epidermal wound healing				
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓) シンドウ	名) アサコ	研究期間 B	2014 ~ 2016 年
	漢字 CB	進藤	麻子	報告年度 YR	2016 年
	ローマ字 CZ	Shindo	Asako	研究機関名	名古屋大学大学院理学研究科
研究代表者 CD 所属機関・職名	名古屋大学大学院理学研究科・助教				
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。) 本研究では、発生生物学でモデル動物として用いられているアフリカツメガエル胚の体表に微小な創傷を作成し、その閉鎖を担う創傷周囲の細胞移動と形態変化の制御メカニズムを分子細胞生物学的に解析した。申請者の過去の研究や、それまでの先行研究から、胚性組織の創傷閉鎖のような細胞集団の運動を要する現象は、正常な胚発生過程で見られる組織の形態形成を担う細胞集団運動と共通のメカニズムによって制御されると考えられていた。特に、細胞運動の駆動力として、細胞骨格アクチンとモーター蛋白質ミオシンの複合体、アクチンミオシンの機能が着目されていたが、その制御機構や、アクチンミオシン以外の細胞の駆動力に関してはほとんどが不明であった。 本研究では、創傷閉鎖における新たな細胞の駆動力として細胞骨格セブチンの機能を見出した。申請者の過去の発生生物学研究において、セブチンがアクチンミオシンの細胞内における局在を制御することがわかっていたことから、創傷閉鎖においても同様の制御があると予想された。しかし、セブチンをノックダウンした際、意外にもアクチンミオシンの細胞内局在に顕著な異常は見られなかった。一方で、創傷閉鎖の駆動力としては着目されていなかった、もう一つの主要な細胞骨格である微小管の局在にセブチンが必須であることが判明した。現在、セブチンと微小管の關係に着目した創傷閉鎖機構をまとめた論文を準備中である。 計画当初、セブチンとアクチンミオシンの制御機序として、発生生物学分野で明らかになっていた非古典的 Wnt シグナルである平面内細胞極性経路の役割を予想していた。そこで、平面内細胞極性経路を構成する複数の蛋白質をそれぞれノックダウンし、創傷閉鎖過程を観察した。その結果、同じ平面内細胞極性経路を構成する蛋白質でも創傷閉鎖に必要なものと必要でないものが存在することを見出した。これは正常な発生過程に見られる現象とは異なる興味深い結果であった。現在、創傷閉鎖に影響を及ぼす平面内細胞極性経路構成蛋白質の、上述のセブチンと微小管、およびアクチンミオシンの機能に対する必要性を検証中である。 上述のように、当初想定した通りの結果ではないが、意外な結果が得られ、今後の研究の発展の基礎が得られた。特に、平面内細胞極性経路の役割に関しては、予想よりも複雑な機構があることがわかり、現在も研究は継続中であるが、セブチンと微小管の關係については論文の準備中であることもあり、一定の成果が得られたと考えている。また、本研究内容については、以下の国際学会 1、2 で口頭発表、3 でポスター発表を行っている。 1. The Company of Biologists, Workshop, "Intercellular interactions in context: towards a mechanistic understanding of cells in organs", Wiston, イギリス, 2017 年 2 月 2. Gordon Research Conference, Cell Contact and Adhesion, Andover, NH, アメリカ, 2015 年 6 月 3. Gordon Research Conference, Directed Cell Migration, Galveston, TX, アメリカ, 2017 年 1 月					
キーワード FA	創傷閉鎖	セブチン	平面内細胞極性経路	アクチンミオシン	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Epithelial wound repair in an embryonic tissue depends on a collective cell movement that involves change in cell shape. Despite the known functional of the actomyosin purse-string at the wound margin as a driving force for the wound closure, it is unclear how the rapid constriction occurs and the synchronous cell shape change cooperates with the actomyosin networks. We have focused on the role of cytoskeletal element septins, known regulator of intracellular actomyosin distribution, using *Xenopus laevis* embryo at the neurulation. We found that depletion of septins with morpholino antisense oligonucleotide inhibits a rapid wound closure showing slower cell edges constriction at the wound margin, and attenuating the cell shape change. Interestingly, the accumulation of phosphorylated myosin light chain at the wound margin was relatively normal in the knockdown embryos, instead, the microtubule bundles along the cell cortices, which normally aligned perpendicular to the wound margin, were disrupted. Additionally, the microtubule filaments failed to attach tightly to the cell membrane in the knockdown embryos. Furthermore, disruption of microtubule filaments with nocodazole inhibits the wound edge constriction without affecting actomyosin accumulation at the wound margin. Our findings raise the possibility that actomyosin purse-string at wound margin requires proper microtubule reorganization at the cell cortices depend on septins to show the rapid cell behavior after wounding.