

【目的】 多細胞生物の発生では、細胞が空間パターンの「対称性」と「非対称性」をコントロールすることで、形態形成の基盤を作る。細胞の非対称性は「細胞極性」と呼ばれ、組織や器官の生理的機能の確立と恒常性に寄与すると示唆されるが、発生における細胞極性の確立と細胞極性破綻を誘導する仕組みの理解は不足しており、多くの未解決問題が残されている。本研究では、細胞と組織における極性確立と恒常性の両者を司る分子サーキットの全体像を明らかにすることを目標とする。線虫をモデル生物として利用し、極性形成に重要な PAR キナーゼのサプレッサー因子を単離し、その機能解析を個体発生ライフサイクル全体で行うことで、細胞極性の役割を「組織破綻を抑制するメカニズム」という類例のない観点から解析し、発生と恒常性の制御機構に新しい知見を提供する。本研究から得られる知見は、癌化をはじめとする細胞極性異常が引き起こす疾患を抑制するための治療法開発へ繋がると期待できる。

【方法】 線虫 *C. elegans* を多細胞動物のモデル系に用いて、PAR キナーゼの破綻による表現型を抑制する「サプレッサー遺伝子変異」を網羅的に同定した。PAR-1 の温度感受性変異体 *par-1* (*zu310*) は、キナーゼドメインに点変異を有し、飼育温度 25°C ではキナーゼ活性の低下によって 100% 胚性致死を示す。この *par-1* (*zu310*) 変異体を 15°C で飼育した後に、突然変異を導入し、第二世代以降に 25°C で生育する個体を単離した。突然変異処理した約 200,000 個体から、24 種の個体が 25°C で生育可能となり、これらの個体に導入された遺伝子変異群を *supo* (*suppressor of par-1*) と命名した。これら *supo* 変異が発生に及ぼす影響を調べることで、PAR-1 と *supo* 変異の機能的関連を解析した。

【結果】 ほぼ全ての *supo* 変異は劣勢変異であり、ヘテロ遺伝子変異では *par-1* (*zu310*) の 25°C 致死性を回復できなかった。PAR-1 依存的に形成される生殖顆粒の形成を 25°C で生育した *par-1* (*zu310*) 変異体と *par-1* (*zu310*) ;*supo* 二重変異体において観察したところ、生殖顆粒は *par-1* (*zu310*) 変異体では消失するが、ほとんどの *par-1* (*zu310*) ;*supo* 二重変異体では観察された (下図)。興味深いことに、*par-1* (*zu310*) ;*supo* 二重変異体における生殖顆粒形成と生育率との関係には必ずしも相関関係が見られなかった。この結果は、PAR-1 キナーゼ失活による胚性致死は、生殖顆粒の消失に依存していない可能性を示唆しており、胚発生における未知の PAR-1 機能を提示した。

PAR-1 キナーゼの機能欠損による生殖顆粒 (赤) の消失は *supo* 変異によって相補される

