

# Intracellular transport-dependent mechanisms of temporal regulation of Notch signaling and cell fate specification of neural stem cells

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2022-03-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Sato, Makoto メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.24517/00060256">https://doi.org/10.24517/00060256</a>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



# Intracellular transport-dependent mechanisms of temporal regulation of Notch signaling and cell fate specification of neural stem cells

Publicly

All ▼

## Project Area

Interplay of developmental clock and extracellular environment in brain formation

## Project/Area Number

19H04771

## Research Category

Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas (Research in a proposed research area)

## Allocation Type

Single-year Grants

## Review Section

Biological Sciences

## Research Institution

Kanazawa University

## Principal Investigator

佐藤 純 金沢大学, 新学術創成研究機構, 教授 (30345235)

## Project Period (FY)

2019-04-01 - 2021-03-31

## Project Status

Granted (Fiscal Year 2020)

## Budget Amount \*help

**¥9,100,000 (Direct Cost: ¥7,000,000、Indirect Cost: ¥2,100,000)**

Fiscal Year 2020: ¥4,550,000 (Direct Cost: ¥3,500,000、Indirect Cost: ¥1,050,000)

Fiscal Year 2019: ¥4,550,000 (Direct Cost: ¥3,500,000、Indirect Cost: ¥1,050,000)

## Keywords

細胞内輸送 / Notch / パターン形成 / 分化の波 / ショウジヨウバエ / proneural wave / Delta / cis-inhibition / 後期エンドソーム / Rab7 / ESCRT

## Outline of Research at the Start

Notchはあらゆる動物において非常に重要な働きをする受容体で、我々の体の形成過程だけでなくガンの発症の分子機構を解明する上でも重要である。Notchの働きには、Notchを活性化するtrans-activationと、抑制するcis-inhibitionが知られているが、後者の分子機構やその生物学的な意義については不明な点が多い。本研究ではtrans-activationと比べてcis-inhibitionの働きはきわめて高速であることを示すとともに、このような高速な働きを実現する分子機構をNotchの細胞内輸送に着目することによって解明する。

## Outline of Annual Research Achievements

様々な動物の発生過程において、未分化細胞の分化パターンはNotchシグナルによって時空間的に制御される。Notchシグナルは隣り合う細胞間でフィードバックループを形成し、側方抑制によって分化細胞と未分化細胞がゴマシオ状に配置されたパターンを形成する。NotchのリガンドDeltaは、通常、隣接する細胞においてNotchシグナルを活性化し(trans-activation)、その一方でDeltaを発現する細胞自身においてはNotchを不活性化する(cis-inhibition)。これまでの研究から、cis-inhibitionがNotchのダイナミクスの違いを生む鍵を握っており、その非線型な挙動が人工視覚中枢におけるNotchの2回の活性化を制御していると考えられた。多様なNotchダイナミクスの起源を解明するため、cis-inhibitionの非線型性を産む分子メカニズムを解明することを目指した。

今年度はDeltaの発現量に応じたcis-inhibitionの非線型性を検証するため、Deltaを異所発現するためのUAS-Delta系統を多数作出した。これらの系統を用いて様々な強度でDeltaを異所発現する細胞群を誘導し、その周囲でNotchが活性化し、Deltaを強く発現する細胞自身ではNotchが不活性化することを見出した。また、DeltaおよびNotchの細胞内輸送によってcis-inhibitionが生じるメカニズムを解析した。その結果、NotchとDeltaが同一細胞内で相互作用することで、NotchがRab7でラベルされる後期末ソームに強く局在し、急速に分解されることが示された。一方、Deltaも後期末ソームに局在するが、分解されずに細胞膜にリサイクルされる可能性が示された。

## Current Status of Research Progress

### Current Status of Research Progress

2: Research has progressed on the whole more than it was originally planned.

### Reason

様々な強度でDeltaを異所発現する細胞群を誘導し、その周囲でNotchが活性化し、Deltaを強く発現する細胞自身ではNotchが不活性化することを見出した。また、NotchとDeltaが同一細胞内で相互作用することで、NotchがRab7でラベルされる後期末ソームに強く局在し、急速に分解されることが示された。一方、Deltaも後期末ソームに局在するが、分解されずに細胞膜にリサイクルされる可能性が示された。これらの成果は多様なNotchダイナミクスの起源を解明するために重要な知見であると考えられるため。

## Strategy for Future Research Activity

NotchとDeltaが同一細胞内で相互作用し、両者が後期末ソームに輸送されることが示されたが、実際にはNotchのみが分解されるはずである。Deltaはなんらかの機構によって細胞膜にリサイクルされると考えられる。DeltaおよびNotchとリサイクルエンドソームのマーカーであるRab4との共局在について解析し、Notchだけが分解されDeltaがリサイクルされる機構を解明する。また、数理モデルによる解析から、cis-inhibitionによってNotchが2回活性化することが示されているが、Notchの2回の活性化は分化した神経幹細胞において生じる。神経幹細胞におけるNotchの活性化がどのような役割を持っているか、神経幹細胞特異的に発現する様々なマーカーとNotch活性化のタイミングを比較し、Notchの時間的ダイナミクスの役割を明らかにする。

## Report (1 results)

2019 Annual Research Report

## Research Products (6 results)

All 2019 Other

All Journal Article (4 results) (of which Int'l Joint Research: 3 results, Peer Reviewed: 4 results, Open Access: 2 results)

Presentation (1 results) (of which Invited: 1 results) Remarks (1 results)

[Journal Article] N-Cadherin Orchestrates Self-Organization of Neurons within a Columnar Unit in the Drosophila Medulla 2019 ▾

[Journal Article] A population dynamics model of cell-cell adhesion incorporating population pressure and density saturation 2019 ▾

[Journal Article] Hepatic gluconeogenic response to single and long-term SGLT2 inhibition in lean/obese male hepatic G6pc-reporter mice. 2019 ▾

[Journal Article] Temporal patterning of neurogenesis and neural wiring in the fly visual system 2019 ▾

[Presentation] Mathematical modeling and genetic analysis of the wave of differentiation in the fly brain.

2019 ▼

[Remarks] ショウジョウバエ脳視覚中枢の機能を生み出す発生メカニズム

▼

**URL:** <http://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PUBLICLY-19H04771/>

Published: 2019-04-18 Modified: 2021-12-27