

## 審査の結果の要旨

氏名 平 郁子

本研究は、昆虫のステロイドホルモンである ecdysteroid に対して核内受容体以外の細胞内情報伝達経路による細胞応答の発見、および ecdysteroid 細胞表面受容体候補分子の単離・解析を行ったものである。

申請者は ecdysteroid 処理したセンチクバエ幼虫中枢神経系において蛋白質のチロシンリン酸化の変動を解析した。その結果 ecdysteroid 添加後 10 分というごく短時間で、複数の蛋白質のチロシンリン酸化が変動したことから、遺伝子発現を必要とする核内受容体以外に、ecdysteroid 細胞内情報伝達経路が存在することが示唆された。

次に申請者は、progesterone の細胞膜貫通型の結合蛋白質のアミノ酸配列をもとに、ショウジョウバエ胚由来 cDNA library からその相同遺伝子を単離した。この遺伝子は 248 アミノ酸からなる蛋白質をコードしており、N末端付近に膜貫通領域と予想される領域が存在した。また、脊椎動物の細胞膜貫通型 progesterone 結合蛋白質と全長にわたって約 40%の相同性を示し、膜貫通領域のC末端側に 60%という高い相同性を有する領域が存在した。この蛋白質が哺乳類のものと同じ高い相同性を持つことから、*Drosophila putative steroid membrane binding protein* (以下、dpSMBP) と命名した。

この dpSMBP の蛋白質レベルでの発現を解析するために、dpSMBP 蛋白質の抗部分ペプチド抗体を作製した。この抗体を用いた Western blotting の結果、本蛋白質は ecdysteroid 産生が盛んな胚、前蛹、初期蛹に発現していた。ショウジョウバエ培養細胞 Schneider's line 2 cell に dpSMBP 遺伝子を強制発現させ dpSMBP 蛋白質の細胞内分布を調べたところ、細胞表面に存在することが明らかとなった。

さらに、dpSMBP 遺伝子の強制発現細胞から調製したミクロソーム画分に、通常細胞のものと比較して高い ecdysone 結合活性が検出されたことから、dpSMBP 蛋白質が ecdysteroid 結合分子であることが示唆された。

ecdysteroid で処理した dpSMBP 遺伝子強制発現細胞において、蛋白質チロシンリン酸化の変動を解析したところ、dpSMBP 遺伝子強制発現依存にチロシンリン酸化の変動が変化する蛋白質が複数存在したことから、dpSMBP 蛋

白質が ecdysteroid 細胞内情報伝達に関与する可能性が示された。

以上、本研究は昆虫においてステロイドホルモンの細胞内情報伝達に関与する新規な現象および蛋白質を発見し、その解析を行ったものであり、生物化学ならびに薬学の発展に寄与するところがあり、博士（薬学）に値すると判断した。