

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 酒 井 恵 子

フィブロネクチン (FN) は、多細胞動物に広く分布する多機能性の糖タンパク質で、細胞外マトリクス成分の一つである。肝臓で二量体として生合成・分泌され体内を循環する血漿FNと、各組織において細胞が二量体として自己の周囲に分泌する細胞性FNが存在する。両者とも同一の遺伝子から生合成され、細胞表面上で会合し細胞外マトリクスに取り込まれる。会合し不溶化したFNを会合体のまま分離精製することは困難であるため、会合体FNの構造及び機能の研究は遅れている。

本論文は血漿フィブロネクチンを用いて、*in vitro*、無細胞系、生理的条件下で会合体FNを形成し、その構造と機能を検討したもので、5つの章で構成されている。

I. では、研究の背景が述べられており、現在までに細胞培養系などで明らかになっている会合体FNについて述べ、本研究の目的とその意義を明らかにした導入部である。

II. では会合体FNが*in vitro*、無細胞系、生理的条件下で形成が可能であることを示した。会合体FNは血漿FNとSH剤とバッファーから成る系での反応で、ジスルヒド結合によって形成され、この会合体を多量体FNと名付けている。多量体FNのリガンドとの結合活性につき二量体FNと比較検討し、結合活性を保持した会合体であることを記載している。

III. では、多量体FNの構造を生化学的な手法で、二量体FNと比較しながら検討している。多量体FNはプロテアーゼに対し二量体FNとは異なる感受性を示し、構造の違いが示唆された。また円偏光二色性で検討し二量体FNとは異なる二次構造を持つことを示した。さらに多量体形成過程における円偏光二色性及び自然蛍光のスペクトルの変化を経時的に追跡することで二次構造の変化に続いて多量体が形成されていることを明らかにした。

IV. では、多量体FNの生物学的な機能を培養細胞系を用いて、二量体FNと比較しながら検討している。用いたヒト繊維肉腫細胞HT1080は、形質転換細胞で細胞層にFNを沈着出来ず、細胞がコンフレントになった後は基質から脱着しやすい特徴を持つ。多量体FNが細胞の周り全体に存在することでHT1080細胞の基質からの脱着が抑制されることを長期培養することで明らかにした。また、細胞接着に関与するインテグリン受容体及び焦点接着の成分であるピンキュリンの分布を抗体で染色することで検討し、細胞の接着の初期から細胞は多量体FNと二量体FNでは接着パターンが異なることを示した。

V. では本研究で得られた結果のまとめとその意義を総括して述べ、今後の医学や細胞工学への応用についての展望を記載している。

以上、本論文は*in vitro*、無細胞系で会合体FNが非常にシンプルな系で形成されることを示し、形

成された会合体FNの構造を二量体FNと比較するとともに、多量体FNが二量体FNとは異なる生物学的な活性を持つことを示したものであり、学術上、応用上、貢献するところが少なくない。よって、審査委員一同は、本論文が博士（農学）の学位論文として価値のあるものと認めた。