

## 審査の結果の要旨

氏名 岡崎 仁

本研究はアレルギー疾患において重要な役割を果たしている肥満細胞における、高親和性 IgE 受容体刺激後のチロシンキナーゼ Pyk2 のリン酸化および活性化の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 肥満細胞株 RBL-2H3 においてチロシンキナーゼ Pyk2 が存在し、ウェスタンブロットによる解析の結果、高親和性 IgE 受容体を刺激後に速やかにチロシンリン酸化を受け、活性化されることが示された。
2. チロシンキナーゼ Pyk2 のチロシンリン酸化の特徴を解析したところ、高親和性 IgE 受容体刺激以外にも、細胞内カルシウム濃度の上昇、プロテインキナーゼ C の活性化によっても活性化が起こることが示された。
3. Pyk2 は Focal Adhesion Kinase の一つであり細胞外マトリックスからの刺激もその活性に影響を与えていることが示唆されたため、接着状態と非接着状態における種々の刺激による Pyk2 のリン酸化の程度を解析した結果、Pyk2 は非接着状態では刺激後もほとんど活性化を受けないが、接着状態では刺激後の活性が上昇することが示された。
4. 高親和性 IgE 受容体の刺激伝達において重要なチロシンキナーゼ Syk の欠損した細胞および Syk 遺伝子の導入により再構成された細胞を用い、Pyk2 のリン酸化が Syk の下流で起こっていることが示された。さらに肥満細胞上に存在する G 蛋白質共役型受容体により細胞を刺激した場合も Pyk2 のチロシンリン酸化が見られ、その場合 Syk は必要

ではないことが示された。

5. Pyk2 の変異体発現ベクターを用い、RBL-2H3 に過剰発現しその機能を見た結果、脱顆粒への影響はほとんど見られなかったが、JNK の活性化に一部関与している可能性が示された。

以上、本論文は肥満細胞株 RBL-2H3 において、高親和性 IgE 受容体刺激後のチロシンキナーゼ Pyk2 のリン酸化および活性化の機序を明らかにした。本研究は肥満細胞におけるチロシンキナーゼ Pyk2 の活性化の機序を通じて、これまで未知の情報伝達機構の解明に貢献し、学位の授与に値するものと考えられる。