

## 審査の結果の要旨

氏名 山口 智之

本研究は、造血や癌化においても重要な役割を演じていると考えられる Notch シグナルのリガンドによる活性化機構を明らかにするために、Notch リガンド(Delta 1)の細胞内領域欠失型の蛋白を用いた解析で、以下の結果を得ている。

1. Delta1 を発現させた CHO 細胞による Notch 2 細胞外領域の細胞内への取り込みを調べた結果、細胞内領域を欠失した Delta1 では Notch2 との結合は低下していないが Notch2 細胞外領域の取り込みが遅延する事がわかった。

2. Delta1 の細胞内領域の一部のみを欠失した変異型 Delta1 を用いた解析の結果、Notch2 細胞外領域の効率良い取り込みができることと、Notch2 シグナル伝達活性がある事の間には関連がある事が示された。この事から、Delta1 の細胞内領域を介した、Notch2 細胞外領域の Delta1 発現細胞側への取り込みが、シグナル伝達のために重要であることが示唆された。

3. 細胞内領域欠失型の Delta1 が Notch2 と共に存在する条件化で培養後、Western blotting 法により解析することで、細胞内領域欠失型の Delta1 により成熟型の Notch2 蛋白が減少することが示された。また、この場合、Notch シグナル伝達活性が抑制されていた。

4. Notch2 を正常型 Notch リガンドにより刺激する系で、細胞内領域欠失型 Delta1 がどの細胞側に発現している場合でも、Notch シグナルは dominant negative に抑制された。Notch リガンドの種類に関わらず、抑制効果は認められた。そして、いずれの場合も成熟型 Notch2 蛋白の減少が認められ、これが細胞内領域欠失型 Delta1 の持つ dominant negative 効果の機序を説明するものと考えられた。

以上、本論文は Notch – Notch リガンドシステムにおいて、リガンドの細胞内領域によって、Notch 細胞外領域がリガンド発現細胞側に取り込まれる事が Notch シグナルを伝達する上で重要であることを明らかにしており、この過程の障害は dominant negative な抑制効果を来す事を示した。本研究は、膜蛋白のシグナル伝達活性とリガンドの細胞内移送を結びつける興味深いものであり、造血発生等で重要な蛋白である Notch シグナルの活性化機構解明にも重要な貢献をなすと考えられる。よって、学位の授与に値するものと考えられる。