

1. 課程・論文博士の別 論文博士
2. 申請者氏名(ふりがな) 鈴木健介 (すずき けんすけ)
3. 学位の種類 博士(薬学)
4. 学位記番号 博薬 第 15902 号
5. 学位授与年月日 平成16年 2月12日
6. 論文題目 アクチン結合蛋白質p57の生物学的機能の解析
～ファゴソーム形成及びファゴソーム-ライソ
ソーム融合時の挙動～
7. 審査委員会委員 (主査) 東京大学 教授 入村 達郎
教授 堅田 利明
助教授 青木 淳賢
助教授 西山 信好
講師 東 伸昭
8. 提出ファイルの仕様等

使用文書ファイル 鈴木健介審査結果.pdf

Adobe Acrobat

Mac OS 9.2

審査の結果の要旨

氏 名 鈴木 健介

アクチン結合蛋白質 p57 の生物学的機能の解析～ファゴソーム形成及びファゴソーム - ライソゾーム融合時の挙動～と題する本論文は、新規アクチン結合蛋白質 p57 を同定し、その免疫細胞特にマクロファージにおける分布と機能を明らかにした研究成果を述べたものである。全体が4章から成り、それぞれ p57 の遺伝子クローニングによる構造決定、p57 の発現部位の抗体検出による決定、p57 の *in vitro* における蛋白質活性の決定、及び p57 の貪食機構における機能決定及び推定と題されている。

第1章ではこの分子の遺伝子をクローニングした経緯と遺伝子配列から明らかにされた構造的な特徴が述べられている。すなわち、1次構造が5回のWDリピート及びロイシンジッパーモチーフを有していた。また、粘菌のアクチン結合蛋白質コロニンと40%の相同性があり、コロニン様の蛋白質がほ乳類にも存在することを示す最初の例となった

第2章では、マウス組織における分布をポリクローナル抗体を用いて決定した結果が述べられている。p57 の発現部位は免疫応答に関与する組織に特異的であった。

第3章では、p57 とコロニンとの相同性からこの分子がアクチン結合活性を有すると予想し、F-アクチンとの共沈実験を行い、事実であることを証明した。

第4章では貪食能を持つマクロファージを用いて、p57 がファゴソーム形成の初期にファゴソーム周囲にF-アクチンと共に一過性に集積し、ファゴソーム形成後はファゴソームから解離することを示した。ファゴソーム - ライソゾーム融合には p57 のファゴソームからの解離が重要であり、この解離にはプロテインキナーゼ C が関与しており、プロテインキナーゼ C による p57 のセリン残基のリン酸化により p57 がファゴソームから解離することも示唆された。これらの知見から、新たに発見した p57 がファゴソーム形成からファゴソーム - ライソゾームに融合に到る過程を制御する分子である可能性が高いことが明らかにされた。

貪食は細胞が異物を認識した後に起こり、外部からの栄養の取り込みや防御反応の最初のステップとして重要である。脊椎動物の免疫機構においては貪食は免疫応答の最初のステップであり、自然免疫の発動と細胞性及び液性の獲得免疫を誘導するために重要なステップである。貪食は多段階から成る細胞内における分子の離合集散を経て進む現象で、異

物の認識、認識された異物の細胞表面への結合、ファゴソーム形成を経て、異物の細胞内への移動を引き起こす。細胞内に取り込まれた異物は一過的にファゴソーム内に存在し、その後ファゴソーム-ライソソーム融合を介して消化へと導かれる。この多段階反応に関しては、分子機構が全体として明らかになっているわけではなかった。学位申請者の行なった本研究によって、細胞内への異物の取込みと細胞に移動に関わる重要な細胞質分子の一つである p57 が初めて明らかにされ、これがアクチンと共同して機能する際の分子機構の一端が示された。本研究の成果は、免疫学及び細胞生物学の領域に大きく貢献するものであり、これを行なった学位申請者は博士（薬学）の学位を得るにふさわしいと判断した。