

審査の結果の要旨

氏名 秋山 千起

本研究では、細胞内小胞輸送や細胞骨格制御に重要な phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PI(4,5)P₂) を産生する phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase (PIP5K) の細胞内局在観察をおこなった。PIP5K γ 661 は細胞-細胞外基質接着部分へ局在し、接着斑である focal adhesion 形成に重要な役割を果たしていることが示唆されている。ヒト epidermoid carcinoma A431 細胞に、アデノウイルス発現系を用いてもう一つの PIP5K γ サブタイプである PIP5K γ 635 を発現させると、細胞-細胞間接着部分および細胞内 vesicle に局在が観察された。一方、細胞-細胞外基質接着部分への PIP5K γ 635 の局在は、PIP5K γ 661 と異なり認められなかった。細胞-細胞間接着部分では、上皮性細胞の細胞-細胞間接着構造に含まれる actin、E-cadherin、 β -catenin と PIP5K γ 635 が共局在していた。細胞培養液中の calcium ion 濃度を下げることにより細胞-細胞間接着を阻害したところ、PIP5K γ 635 は E-cadherin、actin と同様に細胞表面に局在しなくなった。また actin 重合阻害剤である cytochalasin D 処置によっても細胞-細胞間接着部分のアクチン骨格構造が破壊され、PIP5K γ 635 の細胞膜近傍からの解離が認められた。以上、上皮性細胞においては、PIP5K γ 635 は細胞外基質との接着を維持している FA には局在せず、細胞相互の接着構造部位に局在し、actin 重合阻害または calcium ion 除去による接着構造の破壊とともに細胞間接着部位の細胞膜には局在しなくなる。細胞相互の接着構造への特異的な局在は、PIP5K γ 635 という C 末端部分の短い PIP5K γ アイソフォームが、細胞間接着構造の形成と維持に特異的に関与していることを示唆していると考えられる。2 種類の PIP5K γ が細胞-基質の接着と細胞間接着構造をどのように制御しているかを明らかにすることは今後の細胞生物学において重要な課題と思われる。

本論文は上記のように PIP5K γ 635 の細胞生物学上の役割を明らかにしている。よって本論文は博士（学術）の学位請求論文として合格と認められる。