

論文審査の結果の要旨

氏名 辻田和也

本論文は新規膜変形ドメインの同定と、その膜変形とアクチン細胞骨格がどのように生理的にエンドサイトーシスに関わっているのか述べられている。細胞は膜に覆われた構造であり、細胞内小器官も膜で囲まれている。よって細胞の基本的機能であるエンドサイトーシスや細胞内輸送、細胞運動等は膜の変形を必要とする。しかしながら膜の変形がどのように誘導されるのかほとんど不明であった。近年の研究によりタンパク質が直接膜に結合して膜の変形を誘導することが分かってきた。

ここで本論文により新規膜変形ドメインが同定された。膜変形ドメインである EFC ドメインは直接膜に結合し膜の変形を誘導することが明らかとなった。EFC ドメインは約 100 種以上のタンパク質に保存されており、この発見により、EFC ドメインを持つタンパク質は膜変形活性を持つことが明らかとなった。さらに本論文によりこの膜変形がどのように生理的に関わっているのか明らかとなった。EFC ドメインを持つタンパク質である FBP17 の機能解析が行われ、その結果、FBP17 はエンドサイトーシスに生理的に関わっており、この膜の変形はエンドサイトーシスの初期段階である細胞膜の陥入に必要であることが示唆された。また FBP17 はアクチン重合マシーンである N-WASP と膜切断タンパク質である Dynamin に直接結合することが明らかとなった。そして *in vitro* において FBP17 は N-WASP 依存的なアクチン重合を促進し、さらに内在性の N-WASP を細胞膜ヘリクルートすることが分かった。次に FBP17 は細胞膜変形とアクチン重合を促進することから、両者の関係が調べられ、アクチン重合は細胞膜の陥入を負に制御することが示された。また免疫沈降法により、FBP17 はエンドサイトーシスの初期段階において N-WASP, Dynamin と複合体を形成することが示された。よって本論文により FBP17 は EFC ドメインを介してエンドサイトーシスに必要な細胞膜の陥入を誘導し、次にその陥入部位に N-WASP, Dynamin をリクルートする。そして Dynamin が陥入している膜を切断し、N-WASP によるアクチン重合はこの膜を切る力に寄与していると示唆された。以上の結果から FBP17 はエンドサイトーシスの初期段階において協調的に細胞膜の陥入、分裂、アクチン重合を結びつけるタンパク質であると示唆された。

本論文により、新規膜変形ドメインが同定され、初めて膜の変形と細胞骨格が生理的に協調して働くことが示された。この発見は非常に重要であると考えられ、細胞の基本的機能、例えば、細胞分裂等においても膜変形活性を持つタンパク質と細胞骨格の協調的役割が存在することが示唆される。またこの発見により EFC ドメインを持つタンパク質の多くはエンドサイトーシスや細胞分裂、細胞運動に関わっていることが示唆されており、本論文によりこれらのタンパク質もこれらの過程で膜の変形を誘導すると考えられる。

したがって本論文は博士の学位を授与するに値する。なお本論文は末次志郎、佐々木信成、古谷昌広、及川司、竹縄忠臣との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び解析を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって博士（理学）の学位を授与できると認める。