

審査の結果の要旨

氏 名 大西 啓介

細胞運動は発生過程や恒常性維持などの生理現象に関与している。そのため、細胞運動は生体内で厳密に制御されている。そしてその制御機構に異常が生じてしまった例が癌細胞の浸潤・転移で、運動性を獲得した癌細胞は他の組織へ移動し、病巣を拡大していく。近年、癌原発巣に対する診断・治療は急速に進歩し、新しい診断法・治療法が次々に開発されている。しかし、遠隔臓器への転移・再発については診断・治療が難しく、癌による死亡原因の多くを占めている。従って癌転移機構の解明とそれに基づく予防・治療法の開発が癌の克服には必要不可欠であり、そのためには細胞運動メカニズムの詳細について理解することが必要である。

細胞運動について、運動性を制御する細胞外因子について詳しい解析がなされてきた。しかし細胞外からの刺激によってどのようなメカニズムで細胞の運動性が調節されるのか、特にどのように運動する方向を決定するのかについてはまだ解明されていない部分が多く残されている。細胞内部には、外部のわずかな走化性因子の濃度勾配を細胞内部で増幅し、差を広げ前後の極性を生み出すシグナル増幅のメカニズムが存在することが予想されている。実際PIP3がポジティブフィードバックすることが示され、PIP3のポジティブフィードバックがシグナルを増幅し、極性形成に貢献することが示唆されているが、そのメカニズムはわかっていない。さらに、一旦形成された極性を維持するために微小管の運動方向での選択的な安定化が重要であるが、極性形成のメカニズムと微小管の安定化の関係についてはあまり明らかではなかった。本研究では細胞運動の際の方向決定（極性化）と微小管の運動方向での選択的な安定化にPI3K-Akt経路が果たす役割を解明することを目的とした。

第一章では研究の背景、既往の研究及び本研究の意義について述べた。

第二章ではAktの活性化メカニズムにおけるRacのシグナル伝達経路の役割について解析した。Aktは原癌遺伝子で、Aktの遺伝子増幅や異常な活性亢進が癌の悪性化と密接な相関があることが報告されているため、Aktの活性化メカニズムの解明は癌治療の創薬に重要であると考えられる。本研究では、Aktを活性化する上流キナーゼであるPDK1とAktの結合を促進するスキャフォールドタンパク質としてRacの下流のPAKが重要な役割を果たしていることを明らかにした。PAKはセリン・スレオニンキナーゼであるにも関わらずキナーゼ活性非依存的にAktを活性化し、さらにPAKの過剰発現によってAktとPDK1の相互作用が促進されることを示され、PAKがAkt経路のスキャフォールドタンパク質として機能していることが示唆された。これまで他のシグナル伝達経路ではシグナル伝達の効率や特異性を制御するスキャフォールド分子が重要な役割を果たすことが示されていたが、Akt経路についてはそのようなスキャフォールド分子に関する報告はなく、本研究ではじめてPAKがその候補となることが示された。

第三章、第四章ではAktによる細胞運動制御機構について解析した。Aktが細胞運動の際に非常に重要な極性形成とその維持に関与する可能性を示唆する結果が得られた。PDK1-Akt経路がPIP3のポジティブフィードバックに関与すること、さらに細胞の後方で活性化していると考えられているRhoとAktが互いに抑制しあうことでPIP3-Aktのポジティブフィードバックが生じる場所が限局されることで前後の極性をよりスムーズに生み出していることが示唆された。さらにwound-healing-assayを用いてPI3K-Akt経路が微小管の運動方向での選択的な安定化に関与することを明らかにした。またPDGFのような走化性因

子としても作用する増殖因子によって細胞運動が誘導される際に、微小管が安定化することをはじめて明らかにした。これらの結果からPI3K-Akt経路が細胞の極性形成とその維持に非常に重要な役割を持つことが示唆された。

第五章では本研究を総括し、今後の研究の展望を述べた。

以上のように申請者はPI3K-Akt経路の細胞運動への関与について検討し、Aktが細胞運動の際の極性形成とその維持に重要な役割を果たしていることを示した。これらの成果は細胞運動の理解を深めると同時に、癌の浸潤・転移に対する新たなターゲットの可能性を提案する上で、医学・薬学・工学分野に貢献するものである。さらにこれらの成果から得られた極性形成・維持メカニズムを方向感知システムのプログラムに応用し、非常に高感度なセンサーを開発できる可能性が考えられる。従ってこの成果は工学分野に貢献できるものである。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。