

## 審査の結果の要旨

氏名 及川 司

申請者、及川司の論文は、がん細胞やマクロファージの浸潤において中心的な役割を果たすと考えられている浸潤突起に関する細胞生物学的研究の成果を述べたものである。浸潤突起は骨形成や炎症といった生理的状況、またがん細胞の浸潤・転移といった病的状況において、細胞が周囲の基質を分解するために必要な構造であると考えられているが、その形成過程の分子メカニズムには不明な点が多い。従って、特にがんの浸潤を特異的に抑制することを考えた場合、浸潤突起の形成過程を分子レベルで詳しく理解することは、副作用の少ない薬剤の開発などに欠かせない。

論文の前半は、浸潤突起においてアクチン繊維の重合が起こる以前に、フォーカルアドヒージョン近傍にタンパク質複合体が形成されているという発見と、複合体を形成する分子の機能解析である。恒常的活性化型 Src (Src Y530F) で形質転換した繊維芽細胞 (NIH-src) において、N-WASP のアクチン重合ができない変異体 (N-WASP $\Delta$ VCA) を発現させると、浸潤突起形成を抑制した。しかしこの N-WASP $\Delta$ VCA 自身は、浸潤突起様部位に局在できた。N-WASP $\Delta$ VCA がフォーカルアドヒージョンを構成する分子の近傍に局在することと、アダプター分子である Tks5/FISH と共局在することから、次のようなモデルを提唱した。すなわち、Src の恒常的な活性により形成される浸潤突起は、フォーカルアドヒージョンにおける何らかの変化が引き金となって、Tks5/FISH や N-WASP が集められることにより形成されるというものである。実際に、Tks5/FISH は N-WASP と結合し、N-WASP による浸潤突起形成を促進していることを明らかにした。

論文の後半では、フォーカルアドヒージョンにおける変化として形質膜のイノシトールリン脂質に注目し、その動態を解析している。浸潤突起の形成は PI3-キナーゼの活性に依存していた。また、浸潤突起が形成される以前のフォーカルアドヒージョン近傍の形質膜には、PtdIns(3,4)P2 や PtdIns(3,4,5)P3 といった、PI3-キナーゼの産物が集積していた。さらに、Tks5/FISH はその PX ドメインによって、これらのイノシトールリン脂質と結合できた。従って、Tks5/FISH は PX ドメインを介してこれらのイノシトールリン脂質と相互作用することで、Src の活性に依存的にフォーカルアドヒージョンの近傍へ集積できるものと考えられる。以上により、これまでは不明だった形質膜におけるイノシトールリン脂質の変化から、N-WASP による浸潤突起形成に至るメカニズムの一端が明らかになった。

本研究は浸潤突起形成の分子メカニズムに関する細胞生物学に大きく貢献するものである。よって、申請者の及川司は、博士 (薬学) の学位を授与されるにふさわしいと判断する。