

【課程一 2】

審査の結果の要旨

長 野 真

本研究は、細胞接着斑の分解に関与する新規分子として ZFYVE21 の機能解析を行い、下記の結果を得ている。

1. ZFYVE21 を安定ノックダウンした MDA-MB231 細胞では、細胞外基質である I 型コラーゲン、フィブロネクチンおよびビトロネクチンに対する接着性の上昇が認められ、その接着性の上昇は、安定ノックダウン細胞への ZFYVE21 の発現により認められなくなったことから、ZFYVE21 は細胞-細胞外基質接着を抑制的に調節する分子であることが示された。
2. ZFYVE21 を安定ノックダウンした MDA-MB231 細胞では、細胞膜上における接着受容体インテグリン- β 1 量の増加が認められ、そのインテグリン- β 1 の細胞膜上における増加は、安定ノックダウン細胞への ZFYVE21 の発現により認められなくなったことから、ZFYVE21 は細胞膜上のインテグリン- β 1 量を調節する分子であることが示唆された。
3. ZFYVE21 を安定ノックダウンした MDA-MB231 細胞では、細胞接着斑の分解が抑制されていることが明らかとなり、安定ノックダウン細胞への ZFYVE21 の発現により細胞接着斑の分解能が回復したことから、ZFYVE21 は細胞接着斑の分解を促進することが示された。
4. 蛍光タンパク質 m1Venus タグで標識した ZFYVE21-m1Venus を安定的に発現する MDA-MB231 および HeLa 細胞を作製し、全反射顕微鏡を用いてライブイメージングを行って、ZFYVE21 が細胞接着斑付近に集積することを見出している。従って、ZFYVE21 は細胞接着斑近傍で働くことが示唆された。
5. ZFYVE21 を安定ノックダウンした MDA-MB231 細胞では、細胞運動が抑制されていることが明らかとなり、安定ノックダウン細胞への ZFYVE21 の発現により細胞運動能が回復したことから、ZFYVE21 は細胞運動を促進することが示された。

以上より、本論文は性状不明分子 ZFYVE21 が細胞接着斑の分解促進に働くことを明らかにし、その働きは、細胞-基質間接着を調節し、さらに細胞運動を促進することを示した。本研究は、分子メカニズムの解析がほとんど進んでいない細胞接着斑の分解制御に関わる新たな分子として ZFYVE21 を見出したことから、細胞接着および細胞運動の分子メカニズムの解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。