

答した p66Shc タンパク量増加が起こることが明らかになっていたことから、cyclin D1、p66Shc は PITKAP が制御する下流因子の候補である。そこで、第 3 章では、PITKAP が cyclin D1、p66Shc の発現量を調節するかを調べ、PITKAP がどのような生理作用を仲介するかを解析している。その結果、PITKAP が IGF-I 刺激によって誘導される cyclin D1 のタンパク量増加を増強し、細胞周期の進行を促進することが明らかになった。また一方で、PITKAP は、cAMP 処理に応答した p66Shc のタンパク量増加の少なくとも一部を仲介することを見出した。さらに、p66Shc が、 H_2O_2 によって誘導される細胞死を抑制することを発見した。

総合討論では、PITKAP と他の PI3K 結合タンパク質間での PI3K 活性調節の特徴を比較し、PI3K 活性の時間的、空間的な調節の生理的意義について考察している。

このように、本研究は、c-Src によってチロシンリン酸化されて、PI3K と結合した PITKAP が、アクチンフィラメント近傍での PIP3 生成を誘導し、その下流因子として cyclin D1 のタンパク量増加を増強することで、IGF-I が誘導する細胞増殖を促進し、また一方で、p66Shc をもう一つの下流因子としてそのタンパク量増加を仲介し、 H_2O_2 が誘導する細胞死を抑制するという生理的意義があることを初めて示したもので、学術上・応用上貢献するところが少なくない。よって、審査委員一同は、本論文が博士（農学）の学位として価値あるものと認めた。