

論文内容の要旨

博士論文題目 Recruitment and activation of Rac1 by the formation of E-cadherin-mediated cell-cell adhesion sites

(カドヘリンを介した細胞間接着構築時における Rac1 の活性化制御機構の解析))

申請者氏名 中川 誠人

低分子量 GTP 結合蛋白質 Rac1 は、カドヘリンを介した細胞間接着を制御していることが報告されている。本研究で申請者は、Rac1 のカドヘリンを介した細胞間接着構築時における接着部位への局在化と活性化の制御機構について解析を試みている。これまでに申請者らは、Rac1 の標的蛋白質として IQGAP1 を同定し、IQGAP1 が細胞間接着部位に局在することを明らかにしている。また、IQGAP1 がカドヘリンの裏打ち蛋白質である β -catenin に結合し、カドヘリン複合体から α -catenin を解離させ、カドヘリンを介した細胞間接着を負に制御していることも明らかにしている。さらに、活性化された Rac1 は IQGAP1 に結合し、IQGAP1 の β -catenin への結合を阻害しカドヘリンを介した細胞間接着を正に制御していることも明らかにしている。しかしながら、実際に Rac1 が細胞間接着部位に局在し、活性化されているのかは不明であった。申請者はカドヘリンを介した細胞間接着が構築される時に Rac1 が細胞間接着部位において活性化されるか解析を行い、以下の結果を得た。

- 1) カドヘリンを介した細胞間接着が構築される時に Rac1 がカドヘリン依存性に接着部位に局在することを見い出した。さらに、この Rac1 の局在化には Rac1 の活性化が必要ではないことも明かとした。
- 2) Rac1 の活性化を特異的にモニターする実験系の確立に成功した。
- 3) 2) の実験系を用い、カドヘリンを介した細胞間接着が構築される時に Rac1 が活性化されることを見い出した。
- 4) 3) の Rac1 の活性化に PI3-kinase が関与していることを明かとした。
- 5) Rac1 特異的な活性化因子である Tiam1 がカドヘリン依存性に細胞間接着部位に局在することを明かとし、3) の Rac1 の活性化に Tiam1 が関与している可能性を示唆した。

以上の結果から、申請者はカドヘリンを介した細胞間接着が構築される時に Rac1 は接

着部位に局在し、PI3-kinase および Tiam1 を介して活性化されるということを見い出した。これにより、カドヘリン接着の制御機構の一端が明らかになったと思われる。

論文審査結果の要旨

申請者氏名 中川 誠人

低分子量 GTP 結合蛋白質 Rac1 は、カドヘリンを介した細胞間接着を制御していることが報告されている。本研究で申請者は、Rac1 のカドヘリンを介した細胞間接着構築時における接着部位への局在化と活性化の制御機構について解析を試みている。これまでに申請者らは、Rac1 の標的蛋白質として IQGAP1 を同定し、IQGAP1 が細胞間接着部位に局在することを明らかにしている。また、IQGAP1 がカドヘリンの裏打ち蛋白質である β -catenin に結合し、カドヘリン複合体から α -catenin を解離させ、カドヘリンを介した細胞間接着を負に制御していることも明らかにしている。さらに、活性化された Rac1 は IQGAP1 に結合し、IQGAP1 の β -catenin への結合を阻害しカドヘリンを介した細胞間接着を正に制御していることも明らかにしている。しかしながら、実際に Rac1 が細胞間接着部位に局在し、活性化されているのかは不明であった。申請者は本研究にて、世界に先駆けてカドヘリンを介した細胞間接着が構築される時に Rac1 が接着部位に局在し活性化されることを明かとした (Rac1 の活性化を特異的にモニターする実験系の確立)。さらに、カドヘリンを介した細胞間接着の構築により PI3-kinase が活性化され、その結果 Rac1 が活性化されることも明かとした。また、PI3-kinase と Rac1 の情報伝達経路に Tiam1 という Rac1 特異的な活性化因子が関与することを示唆する実験結果も得ている。以上の結果からカドヘリンを介した細胞間接着が構築される時、カドヘリン→PI3-kinase→Tiam1→Rac1 という情報伝達経路が存在することが考えられた。これまでカドヘリンを介した細胞間接着の制御に Rho family が関与することは報告されてきたが、このように詳細に局在化と活性化を解析し、一連の情報伝達経路を明かとした報告の前例はなかった。この点が本研究の特色のひとつであり、独創的な点である。本研究は、Rac1 によるカドヘリンを介した細胞間接着の制御機構の一端を明らかにしたものと考えられる。

以上のように、本論文は癌の浸潤転移に重要な働きをしていると考えられているカドヘリンを介した細胞間接着の制御機構の一端を明かとしたもので、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（バイオサイエンス）の学位論文として価値あるものと認めた。