

(論文内容の要旨)

三量体 G 蛋白質は、 α 、 β 、 γ の 3 つのサブユニットからなり、細胞膜上に存在する G 蛋白質共役型受容体により活性化され、特異的なエフェクターを介して、様々な生理作用発現に寄与する重要な情報伝達分子である。三量体 G 蛋白質は α サブユニットの相同性とその機能から、Gs、Gi、Gq、G12 の 4 つのサブファミリーに分かれ、それらは特異的なエフェクターを介して異なる情報伝達を行う。これらの中で G12 ファミリーは最も新しく見いだされたファミリーであり、そのエフェクターの 1 つは低分子量 G 蛋白質の活性化分子、RGL-Rho-GEF であり、RhoA を活性化して様々な生理機能を発揮することが明らかにされた。G12 ファミリーは、 $G\alpha_{12}$ と $G\alpha_{13}$ の 2 つの G 蛋白質からなるが、それぞれ共通のエフェクター以外に、特異的なエフェクターも見いだされた上、それぞれのノックアウトマウスの解析から、2 種類の G 蛋白質は補完的に機能していないことが報告された。そこで、この 2 つの G12 ファミリー G 蛋白質の機能的な違いを明らかにするために研究を進めた。

本研究では、まず、 $G\alpha_{12}$ と $G\alpha_{13}$ の細胞内での局在を解析した結果、 $G\alpha_{12}$ は細胞膜上に、 $G\alpha_{13}$ は細胞質に存在し、両 G 蛋白質は細胞内での局在において異なることがわかった。通常、三量体 G 蛋白質は細胞膜に存在すると考えられているので、 $G\alpha_{13}$ の局在は極めてユニークであった。また、LPA 受容体刺激は、 $G\alpha_{13}$ を細胞質から細胞膜へ移行させ、RhoA を活性化したことから、GPCR から $G\alpha_{13}$ を介した RhoA 活性化機構には、何らかの新しいシグナル伝達システムの存在が示唆された。

次に、 $G\alpha_{12}$ と $G\alpha_{13}$ の初代培養海馬神経細胞の形態調節における役割を検討した。 $G\alpha_{12}$ と $G\alpha_{13}$ は神経細胞内でも細胞内局在が異なり、 $G\alpha_{12}$ は細胞膜に、 $G\alpha_{13}$ は細胞質に局在した。 $G\alpha_{12}$ と $G\alpha_{13}$ の活性化は、RhoA-Rho キナーゼの活性化を介して成長円錐の消失を引き起こした。G12 ファミリーと共役する LPA 及び thrombin 受容体は、 $G\alpha_{12}$ と $G\alpha_{13}$ の両方に共役し、成長円錐の消失を引き起こし、細胞内局在の異なる 2 種類の G12 ファミリーの機能を必要としていることがわかった。

以上の研究により、G12 ファミリーを構成している 2 つの G 蛋白質、 $G\alpha_{12}$ と $G\alpha_{13}$ は、細胞内における局在において異なり、RhoA を活性化するシグナル伝達機構において、何らかの異なる制御システムを持っているのではないかと推察された。

氏名	山崎 順也
----	-------

(論文審査の結果の要旨)

本研究は、G12ファミリーの2つのG蛋白質、G α 12とG α 13の性質の違いを明らかにした研究である。

従来、三量体G蛋白質は、細胞膜上に存在しており、細胞膜上のGPCRと結合し、活性化され、それぞれの特異的なエフェクターを介して細胞内に情報を伝達すると考えられてきた。しかし、G12ファミリーでは、G α 12は細胞膜上にあり、他の三量体G蛋白質と同様に細胞膜上で活性化されるが、G α 13は細胞質にあり、GPCR刺激により、細胞膜に移行してエフェクターを活性化するものと思われ、全く新しい機構でシグナル伝達を行っている可能性が示唆された。本研究では、その分子実体は全く不明であるが、このような細胞内における局在の違いが、2つのG12ファミリー、G α 12とG α 13の存在の生理的意義付けの解明に役立つものと思われる。

よって、本論文は博士(生命科学)の学位論文として価値あるものと認めた。さらに、平成21年1月27日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。