

氏 名	ひらもと きよ 平 本 聖
学位(専攻分野)	博 士 (生命科学)
学 位 記 番 号	生 博 第 142 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	生 命 科 学 研 究 科 高 次 生 命 科 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	Dockファミリーの機能及びシグナル伝達に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 根 岸 学 教 授 松 田 道 行 教 授 小 堤 保 則

論 文 内 容 の 要 旨

低分子量G蛋白質Rhoファミリーは、細胞骨格の制御を介して細胞運動の調節を行う、重要な分子である。なかでもRacは細胞の先端端でアクチン骨格の重合促進によりラメリポディアの形成を制御する重要な役割を担っている。パイオタイマーであるRhoファミリーは、GEFにより活性化され、GAPにより抑制されることにより、その活性を制御されている。今までに、DHドメインを持つ多数のGEFが同定されてきたが、近年、Dock180に代表されるDHドメインを持たない新しいGEFのグループが同定された。また、Dock180の上流の制御機構として、別のRhoファミリーG蛋白質、RhoGがそのエフェクターであるElmoに結合し、RhoG-Elmo-Dock180の3者複合体を形成してRacを活性化することが明らかにされた。一方で、Dockファミリーの中で、Dock180以外のGEFについてはその基質特異性を含めてそのシグナル伝達機構に関し、不明な点が多い。本研究では、第1章でDock4を、第2章でDock180のシグナル伝達機構について解析を行った。

Dock4は最初、Rap1を基質とするGEFであると報告されたが、その基質特異性をin vitro及びin vivoで調べた結果、Rhoファミリーの中でRacに特異的にGEF活性を示した。また、Dock4はDock180と同様にN末端にSH3ドメインを有しており、Elmoが結合し、GTP結合活性型RhoGがElmoを介してRhoG-Elmo-Dock4の3者複合体を形成し、細胞膜への移行を促進し、Racを活性化することを明らかにした。また、この経路を介してDock4はNIH3T3細胞の細胞運動を制御していることが明らかとなり、RhoGがDock180同様にDock4を介して細胞運動を調節していることがわかった。

一方、Dock180はアダプター蛋白質Crkの結合分子として同定された。そこで、Dock180の上流の活性調節機構として、RhoG-ElmoとCrkの2つの経路について細胞運動の制御の点から解析した。その結果、RhoG-ElmoによるDock180を介したRacの活性化と細胞運動調節効果はCrkの経路に依存せず、RhoG-ElmoとCrkは独立した情報伝達経路としてDock180の活性を制御していることがわかった。このように、Dock180は複数の上流からの情報伝達経路により活性を調節されており、多彩な細胞機能の発現に寄与していることが示唆された。

以上、本研究は、Dock4とDock180の情報伝達機構を解析し、Dockファミリーのシグナル伝達経路の役割を明らかにした。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、DockファミリーのGEFの中で、Dock4がRac特異的なGEFであり、RhoG-Elmo-Dock4の情報伝達経路で細胞運動を制御すること、また、Dock180において、RhoG-ElmoとCrkがそれぞれ独立した情報伝達経路で機能していることを明らかにした研究である。

RhoファミリーG蛋白質の活性化因子であるGEFは、最初、触媒部位としてDHドメインを持った分子が多数見いだされたが、近年、Dock180を代表とするDockファミリーが発見され、植物を含めて幅広い種で発現していることがわかったが、そのシグナル伝達機構について、あまりよく分かっていなかった。本研究は、当初、Rap1のGEFであると報告されたDock4がRhoファミリーのRacに対する特異的なGEFであり、上流の活性化機構として、RhoG-Elmoにより活性化され、細

胞運動に重要な役割を果たしていることを明らかにしたことは、Dockファミリーのシグナル伝達機構における重要な発見であり細胞運動の調節の基本的な分子機構の解明に大きく寄与するものであると考えられる。また、第2章で、代表的なDockファミリーのGEFであるDock180の上流のシグナル伝達機構において、RhoG-ElmoとCrkの経路が独立して存在し、細胞運動を調節していることを明らかにしたことは、Dockファミリーが様々な細胞機能の調節において多彩に関与していることを示唆するものであり、Dockファミリーの機能の解明に大きく寄与をする研究である。

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20年1月22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。