

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	八木 俊輔
論文題目	上皮細胞の頂端部におけるRac1活性の抑制は管腔構造の形態維持に必要である		
(論文内容の要旨)			
乳腺など体内のあらゆる器官は管腔と呼ばれる管状の構造を有している。管腔は上皮細胞が上皮極性に従って秩序正しく並ぶ事で成り立っているが、上皮細胞の癌化・腫瘍化に伴ってその秩序は崩壊し、細胞の重層化や間質への浸潤などの形態異常が引き起こされる。腫瘍化に伴う細胞増殖の亢進について多くの研究がなされてきた一方で、腫瘍化に伴う管腔の形態異常がどのような機構により生じるかは詳細に明らかになっていない。 本研究で著者は、管腔の形態形成や形態維持の機構を調べるため、Rhoファミリー低分子量Gタンパク質のひとつであるRac1に注目した。特に管腔における空間的な活性制御の観点からRac1の機能を検討した。まず始めに管腔のモデルとしてイヌの腎臓上皮細胞であるMadin Darby Canine Kidney (MDCK) 細胞の3次元培養法を用い、FRETイメージングによりRac1活性の空間情報を調べた。その結果正常な管腔を形成する上皮細胞の側部でRac1が活性化されているのに対し、頂端部ではRac1が不活性化されていることが分かった。肺や顎下腺など実際のマウス組織に存在する管腔においても同様の活性分布が確認された。MDCK細胞の管腔で頂端部のRac1を強制的に活性化させると、細胞分裂方向の制御が失われ細胞が内腔に蓄積する過形成様の形態異常が生じる事が分かった。またRac1特異的なGTPase Activating Protein (GAP) のひとつであるChimaerinが、頂端部におけるRac1の過剰な活性化を抑制している事を明らかにした。本研究で得られた知見は、管腔の正常な形態の維持には頂端部におけるRac1の不活性化が必要であり、癌化シグナルなどによるRac1の異常な活性化が管腔の形態異常を引き起こす要因となっている事を示唆している。			

(論文審査の結果の要旨)

本研究は、管腔の形態形成や形態維持の機構を調べるため、Rhoファミリー低分子量Gタンパク質のひとつであるRac1の活性が時空間的に制御される機構およびその意義を解析したものである。

申請者は、管腔のモデルとしてイヌの腎臓上皮細胞である Madin Darby Canine Kidney (MDCK) 細胞の3次元培養法を用いた。FRET イメージングにより形成された管腔構造での Rac1 活性の時空間情報を調べた。その結果正常な管腔を形成する上皮細胞の側部で Rac1 が活性化されているのに対し、頂端部では Rac1 が不活性化されていることを明らかにした。肺や顎下腺など実際のマウス組織に存在する管腔においても同様の活性分布が確認された。MDCK 細胞の管腔で頂端部の Rac1 を強制的に活性化させると、細胞分裂方向の制御が失われ細胞が内腔に蓄積する過形成様の形態異常が生じる事が分かった。また Rac1 特異的な GTPase Activating Protein (GAP) のひとつである Chimaerin が、頂端部における Rac1 の過剰な活性化を抑制している事を明らかにした。本研究で得られた知見は、管腔の正常な形態の維持には頂端部における Rac1 の不活性化が必要であり、癌化シグナルなどによる Rac1 の異常な活性化が管腔の形態異常を引き起こす要因となっている事を示唆している。

口頭試問においては、接着斑および接着結合の維持における Rac1 の役割や、Rac1 活性の以上により細胞が重層化するにもかかわらず細胞死を免れる理由、また Chimaerin のアイソフォームの役割の違いなどについて活発な討論が行われたが、学位申請者は概ね的確に解答し、十分な学識を示した。

以上、Rac1 の時空間制御機構および管腔の形態形成や形態維持における役割を解明した本論文は博士(生命科学)の学位論文として価値あるものと認めた。平成 25 年 2 月 8 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。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日