

氏 名	いま むら ゆう ぞう 今 村 裕 三
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2141 号
学位授与の日付	平 成 11 年 5 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	医 学 研 究 科 分 子 医 学 系 専 攻
学位論文題目	Functional domains of α catenin required for the strong-state of cadherin-based cell adhesion. (カドヘリン依存性細胞接着における α カテニンの機能解析)

論文調査委員 (主 査) 教 授 影山龍一郎 教 授 成 宮 周 教 授 月田承一郎

論 文 内 容 の 要 旨

α カテニンは細胞接着分子カドヘリン結合因子の一つで、カドヘリンを介した細胞接着及びカドヘリンと細胞骨格系との連携に重要な役割を担っている。私たちはこれまでに、非上皮系のマウス L 細胞に E 型カドヘリン・カテニン融合蛋白を発現させる実験系を用いて、それらの融合蛋白が細胞接着活性や細胞骨格との結合能を示すことを明らかにしてきた。

今回、 α カテニンの様々な領域に欠損を持つ E 型カドヘリン・カテニン融合蛋白を L 細胞に発現させることにより、 α カテニンの機能領域を詳細に解析した。その結果、 α カテニンには (1) ビンキュリン/ α アクチニン結合領域、(2) ZO-1 結合領域、(3) 細胞接着調節領域の少なくとも三つの異なる機能領域があることを見出した。

さらに、私たちは、細胞解離実験系を用いて、細胞間接着能を調べた。すると、細胞接着調節領域と ZO-1 結合領域をも含む融合蛋白を発現している細胞のみが強い細胞接着活性を示した。また、細胞接着調節領域は持つが ZO-1 結合領域を欠く融合蛋白を発現している細胞は、弱い状態の接着活性しか保持できなかった。

また、サイトカラシン D 処理でアクチン系の細胞骨格を破壊してしまうと、カドヘリン依存性の細胞接着は強い状態から弱い状態の接着活性に移行することを見出した。

一方、上皮細胞においては、ZO-1 がカドヘリン・カテニンとは局在を共にしていないことが知られている。そこで、様々な変異型 α カテニンを発現している上皮細胞を用い、その細胞間接着能を調べると、強い接着活性を維持するためには、 α カテニンの全長が必要であることが明らかになった。

以上の研究により、非上皮細胞において、 α カテニンの ZO-1 結合領域を介するアクチン系細胞骨格との相互作用はカドヘリン依存性の強い接着活性にとって必須であることが示唆される。また、非上皮細胞と上皮細胞とでは、 α カテニンの細胞接着における機能が異なることが示唆される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

α カテニンの様々な領域に欠損を持つ E 型カドヘリン・カテニン融合タンパク質を L 細胞に発現させることにより、 α カテニンの機能領域を解析した。その結果、 α カテニンには (1) ビンキュリン/ α アクチニン結合領域、(2) ZO-1 結合領域、(3) 細胞接着調節領域の少なくとも三つの異なる機能領域があることを見出した。

さらに、細胞解離実験系を用いて、細胞接着調節領域と ZO-1 結合領域を共に含む融合タンパク質を発現している細胞のみが強い細胞接着活性を持つことを示した。また、サイトカラシン D 処理でアクチン系の細胞骨格を破壊してしまうと、カドヘリン依存性の細胞接着は強い状態から弱い状態の接着活性に移行することを見出した。

一方、様々な変異型 α カテニンを発現している上皮細胞を用い、その細胞間接着能を調べると、強い接着活性を維持するためには、 α カテニンの全長が必要であることが明らかになった。

以上の研究はカドヘリン・カテニン複合体における α カテニンの機能領域の解明に貢献し、カドヘリン接着機構の解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 11 年 3 月 17 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。