

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏名 船橋 靖広

論文題目

ERK2-Mediated Phosphorylation of Par3 Regulates Neuronal Polarization

(ERK2 による Par3 のリン酸化は神経細胞の極性形成を制御する)

論文審査担当者

主査委員
査委員

名古屋大学教授

富田卓樹
名古屋大学教授

木山博資
名古屋大学教授

長場博司
名古屋大学教授

指導教授

貝瑞弘三

富木山
長場
貝瑞

論文審査の結果の要旨

神経細胞は脳内において複雑なネットワークを形成する。その基本機能は信号を受け取り統合して他の細胞に伝えることである。そのため、神経細胞は分化の過程で一本の軸索と複数の樹状突起を形成し、樹状突起から信号を入力して軸索から信号を出力するという極性を獲得する。

Partition-defective 3 (Par3) は、神経細胞を含む様々な細胞種において細胞極性形成に重要であると考えられている。以前、我々の研究室では、Par3 がキネシンモータータンパク質である Kinesin-2 (KIF3A) と直接結合すること、Par3 が KIF3A によって神経突起先端部に運ばれ、局在化することが神経細胞の極性形成（軸索形成）に重要であることを明らかにした。しかしながら、Par3 と KIF3A の結合を制御する分子機構は未だ明らかになっていない。

最近、我々の研究室では Par3 の新規結合蛋白質の候補として Extracellular signal-regulated kinase 2 (ERK2) を発見した。ERK2 は MAP キナーゼファミリーの一つで、神経栄養因子などの刺激に応答して活性化し、神経細胞の軸索形成に寄与することが報告されているが、ERK2 と Par3 の相互作用関係については不明である。

本研究では、Par3 の新規結合蛋白質として ERK2 を同定し、神経細胞が軸索を形成し極性を獲得する過程における ERK2 による Par3 のリン酸化の役割を明らかにした。





本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. ERK2 は Par3 と直接結合した。
2. ERK2 は Par3 の 1116 番目のセリンをリン酸化した。
3. ERK2 によりリン酸化された Par3 は伸長中の軸索の遠位部に豊富に存在した。
4. ERK2 による Par3 のリン酸化は Par3 と KIF3A の結合を阻害した。
5. Par3 のリン酸化ミミック変異体は KIF3A と結合できず、軸索輸送が阻害された。
6. 培養海馬神経細胞および発生期の脳皮質において神経細胞の極性形成が Par3 遺伝子発現抑制により阻害された。Par3 の発現抑制の効果は Par3 の野生型を発現させることで回復するのに対して、Par3 のリン酸化ミミック変異体では回復できなかった。

本研究は、ERK2 による Par3 のリン酸化が、Par3 とキネシンモータータンパク質である KIF3A との結合を抑制することを明らかにし、Par3 の軸索輸送及び、神経細胞の極性形成を制御するという重要な知見を提供した

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	船橋靖広
試験担当者	主査	宮田卓穂  木山博資  久場博司 		
	指導教授	貝沼弘三 		
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. LC/MS/MS で同定したタンパク質の中でERK2に着目した理由について 2. リン酸化された Par3 が軸索終末に濃縮するメカニズムについて 3. 生体内での ERK2 の役割と局在について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経情報薬理学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				