

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 Shurovi Sayeed

論 文 題 目


S100A10 is required for the organization of actin stress fibers and promotion of cell spreading

(S100A10はアクチンストレスファイバーの形成と細胞の伸展に必要である)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委 員 磯部 一 


名古屋大学教授

委 員 門 弘 健 治 

名古屋大学教授

委 員 藤 本 豊 士 

名古屋大学教授

指 導 教 授 大 野 欽 司 

論文審査の結果の要旨

アクチン骨格のダイナミックな変化は細胞運動、細胞伸展、また癌細胞の浸潤などに深く関与している。S100A タンパク質はカルシウムと結合する EF-hand と呼ばれる構造をもつ小さなタンパク質の一群である。哺乳類には S100A1 を始めとして、10 種類以上の S100A タンパク質が存在する。それらの多くは他のタンパク質と複合体を形成し、細胞の様々な生理的現象に関与している。また、いくつかの S100A タンパク質は癌で発現が亢進しており、癌の悪性化との関連が報告されている。





申請者はアクチン骨格の制御に関与する遺伝子を探すため、小規模な siRNA を用いてスクリーニングをおこなった。24 穴プレートに細胞を培養し、そこに様々な siRNA を導入し、アクチン骨格の形成変化を観察した。その結果、S100A10 に対する siRNA を導入することで、アクチン骨格に変化が現れることを見出した。さらに研究を進めた結果、以下に示すような新たな知見を得ることができた。

1. S100A10 遺伝子の発現を抑制すると、アクチン骨格の形成が阻害される。また、接着斑の形成が阻害され、細胞と細胞外基質の接着が低下した。
2. 細胞伸展とは、細胞が細胞外基質と接着し、仮足を形成し広がっていく現象である。細胞伸展はアクチン骨格の形成、細胞運動、また癌細胞の浸潤などと関連がある。S100A10 の発現を抑制すると、細胞伸展が顕著に阻害された。
3. Rac1 はアクチン骨格形成や細胞運動に関わる重要なタンパク質である。Rac1 の活性化は細胞の伸展に重要な働きを担っている。S100A10 の発現を抑制すると、細胞伸展時に Rac1 の活性化がおこらないことが判明した。
4. 恒常的に活性化している Rac1 を発現した細胞においては、S100A10 の発現を抑制しても細胞伸展は抑制されなかった。この結果は、S100A10 の発現抑制による細胞伸展の低下は、Rac1 の抑制によるものだと結論付けることができる。

本研究は S100A10 タンパク質がアクチン骨格の制御、細胞伸展時における Rac1 の活性化に関与することを示す初めての報告であり、細胞内における S100A10 の機能の解明に貢献するものである。

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	Shurovi Sayeed
試験担当者	主査	磯川 伸一  柳 弘通  藤本 豊士 		
	指導教授	大野 欽司 		

(試験の結果の要旨)

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。

1. 細胞骨格を制御する分子機構に関して
2. S100Aファミリー遺伝子の機能について
3. S100A10がどのようにしてRac1の活性を制御しているかについて

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、腫瘍生物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。