

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 大 森 健 治

論 文 題 目

Girdin is phosphorylated on tyrosine 1798
when associated with structures required for migration

(Girdin の 1798 チロシンは遊走に必要な構造に
関連してリン酸化される)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

安藤 雄一 


委員

名古屋大学教授

戸松 健治 


委員

名古屋大学教授

貝 淵 弘三 

指導教授

名古屋大学教授

柳野 七人 

論文審査の結果の要旨





今回、Girdinのセリン1386、セリン1416、チロシン1764、チロシン1798の4つの部位でリン酸化状態特異的抗体を作製し検証した。抗体はGirdinの複数部位でのEGFによる同時性リン酸化状態の変化を認識し、細胞染色ではEGFRによるチロシン1764、1798のリン酸化が示唆された。またチロシン1798リン酸化Girdinシグナルは膜状仮足、糸状仮足、ストレスファイバーの接着斑など移動に重要な構造に集簇した。組織染色でも野生型マウス脳の染色では、海馬歯状回、吻側移動経路、嗅球で強く染色されたが、ノックアウトマウスでは染色されず、1798リン酸化Girdinの存在を生理的条件下で初めて実証した。吻側移動経路の神経芽細胞の培養染色の結果、srcによるGirdinリン酸化と細胞遊走の関連が考えられた。以上より1798リン酸化Girdinは遊走関連構造を認識し細胞遊走と関係することが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 脳組織染色でのセリン抗体での染色性不良の原因は、1) 抗体性能が不十分である、2) そもそも Girdin のセリンリン酸化が生体内でそれほど起こっていない、のいずれかが考えられた。EGFR 強制発現した免疫沈降の実験ではシグナルを得たことから 1)の可能性は否定的であり、細胞染色強度の乏しさは、低い生理的リン酸化レベルに起因すると思われた。一方チロシン 1764 抗体は Girdin アミノ酸配列種差による背景シグナルの若干の高さはあったが染色パターンはチロシン 1798 抗体とほぼ同一で、ヒト組織染色ではチロシン 1798 抗体の次に有望な抗体であると思われた。
2. チロシン 1798 抗体が細胞遊走に関連する部位を染色したことは「1798 チロシンリン酸化が F-actin assembly を通じて細胞の動的性能に直接作用する」という仮説に矛盾しないと思われた。生理的意義は、単一 Girdin 分子がチロシン 1798 リン酸化による分子内電荷分布の変化により Girdin 同士の多量化状態が変化することで F-actin 多量化を促し張力を正に作用することと予想している。
3. これまで Girdin は歯状回顆粒層の subgranular zone の幼弱ニューロンに発現していると予想されていたが今回の研究で Girdin 発現は顆粒層成熟側（外側）であり成熟側ニューロンから出た苔状線維が subgranular zone を通過する部位でチロシン 1798 がリン酸化していると分かった。よって顆粒層分散の成因は神経芽細胞遊走障害というよりは、「てんかん」に伴う海馬硬化の主な構成要素である活性化アストロサイトが成熟顆粒細胞ニューロンの間隙に浸潤増殖することで顆粒細胞同士の結合が保たれなくなることが原因であると予想している。

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	大森 健治
試験担当者	主査 安藤雄一  門松 健治  貝 瑞 弘  指導教授 柳野 正人 			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <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. 抗 1798 チロシンリン酸化抗体以外の 3 抗体の染色性が低かったのは何故か。 2. Girdin1798 チロシンのリン酸化の生理的意義は何か。 3. ノックアウトマウスの海馬歯状回の顆粒細胞が分散する現象をどのように考えるか。 <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、腫瘍外科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>				