

## 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 村松 彩

論 文 題 目

Potential involvement of kinesin-1 in the regulation of  
subcellular localization of Girdin

(Kinesin-1 は Girdin の細胞内局在の制御に関わっている  
可能性がある)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

豊岡 伸哉 

委員

名古屋大学教授

藤本 豊士 


委員

名古屋大学教授

中村 卓男 

指導教授

名古屋大学教授

高橋 雅英 

## 論文審査の結果の要旨

今回、Kinesin-1 のアイソフォームの一つである KIF5A と Girdin との生化学的な相互作用を確認し、これには Girdin の CT ドメイン、特に Basic 領域が重要であることを明らかにした。また KIF5A を強制発現させた培養細胞を観察した結果、Girdin の適切な細胞内局在に KIF5A との結合が必要であることが示唆された。免疫組織化学的検討より Girdin/Kinesin-1 複合体が神経芽細胞における N-cadherin の細胞内動態に関与しているのではないかと推察され、これが神経芽細胞の集団的移動に関わる可能性も示唆されたが、現時点でそのメカニズムを明確にすることはできなかった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. Kinesin-2 ファミリーの KIF3 ヘテロ三量体(KIF3A, KIF3B, KAP3)が N-cadherin を輸送することが報告されているが、細胞移動との関係は明らかではない。近年、細胞間接着部位に沿った N-cadherin の逆行性の流れと recycling がアストロサイトの集団的移動に重要であるという報告があり、Girdin/Kinesin-1 複合体がそのような N-cadherin の細胞内動態に関わっているかどうかは興味を持たれる。
2. 今回、Girdin と Kinesin-1 の結合が直接かどうかは証明できておらず、間接的な結合である可能性が否定できない。Girdin の結合蛋白質である DISC1 や Par-3 は Kinesin ファミリーと直接結合することが報告されており、Girdin はこれらの蛋白質を介して間接的に Kinesin-1 と結合することも考えられる。また、培養細胞では神経芽細胞が集団的移動を行う上で必要で、N-cadherin の細胞内動態にも重要な成分が欠けている可能性があり、よって Girdin をノックダウンしても、N-cadherin の発現に差を見いだせなかった可能性がある。
3. Girdin は乳癌や glioblastoma などのヒトの腫瘍で発現が確認されており、癌細胞の移動や浸潤を制御しているとの報告がある。近年、癌の多くは single cell ではなく、集団的に浸潤するという事に合意が得られており、神経芽細胞も癌と同様の pathway で集団的移動を行っているのではないかと興味を持たれる。

本研究は神経芽細胞の集団的移動における Girdin の関わりを考える上で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	村松 彩
試験担当者	主査	豊田 伸哉	藤 幸 豊	中村 新
	指導教授	高橋 雅典		
<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"> <li>1. これまでKinesinファミリーの中に細胞接着分子の局在を制御して細胞移動に関わるという報告はあるのか。</li> <li>2. 培養細胞を用いた実験で、Girdinをノックダウンすることにより、N-cadherinの発現の低下を再現できなかったのはなぜか。</li> <li>3. ヒトの疾患とGirdinの関わりについてわかっていることはあるのか。</li> </ol> <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、腫瘍病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>				