

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 高原悠子

論文題目

Silencing of TBC1D15 promotes
RhoA activation and membrane blebbing

(TBC1D15のサイレンシングはRhoA活性及び細胞膜の
belebbing形成を促進する)

論文審査担当者

主査

委員

名古屋大学教授

加藤昌志 


委員

名古屋大学教授

荒川直毅 

委員

名古屋大学教授

門松健治 

指導教員

名古屋大学准教授

千賀威 

論文審査の結果の要旨

本研究は、TBC1D15 が blebbing を形成する分子機構を明らかにすることを目的として行った。TBC1D15 に対する siRNA を導入すると blebbing の形成が顕著に亢進することが観察された。blebbing の形成には Rho タンパク質の活性が関与していることが知られている。Rho の活性を調べたところ、TBC1D15 発現抑制細胞では Rho の活性が亢進していた。blebbing の形成に Rab の活性変化が関与しているか検討するため、Rab の結合部位である TBC 領域を不活性化した TBC1D15 を発現した細胞では blebbing の形成が抑制され、活性型 Rab の発現させた細胞では blebbing を誘発は観察されなかった。一方、TBC1D15 の発現抑制は分裂時における Rho の異常な局在により細胞分裂も阻害することが観察された。以上の結果から、TBC1D15 は Rab タンパク質の活性を介さずに blebbing の形成を制御していると考えられる。また、細胞分裂時における Rho の局在にも関与してい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. TBC1D15 と RhoA が結合することによって制御している可能性があるが、直接の結合であるか他の分子を介在しているかは明らかとなっていない。一方、TBC1D15 は Rab11 の GAP であることが報告されているが、活性型の Rab11 との弱い結合は検出されたが、活性型の Rab11 により blebbing の誘発は認められなかったことから Rab が関与する可能性は低いと考えられる。
2. RhoA のシグナルの上流であるか下流であるかはわかっていない。TBC1D15 の発現抑制によって生じた RhoA の活性化の際にラメリポディアに関連している Rac の活性化は認められなかった。TBC1D15 が上流ではなく、下流に位置し、ネガティブフィードバックにより上流の RhoA の活性が亢進する可能性も考えられる。
3. 長期培養は行っていないため観察できていないが、TBC1D15 の発現抑制により、細胞分裂の異常を来していること、blebbing はアポトーシスの際にも観察される現象であることから長期の生存は困難であると考えられる。
4. 今回、神経細胞での実験を行っておらず、神経細胞での TBC1D15 との関連は報告もされていない。一方、TBC1D24 の過剰発現で神経細胞軸索の伸長、分岐の増加がみられ、脳の発達に関与することは報告されていることから、TBC1D15 も神経細胞と関連がある可能性はある。

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	高原 悠子
試験担当者	主査 加藤昌志 (加藤) 荒川定幸 (荒川) 門和史 (門和)			
	指導教員 千賀 威 (千賀)			

(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. TBC1D15によるRhoAの活性メカニズムについて
2. TBC1D15とRhoAのシグナル伝達における位置づけについて
3. blebbingを起こしている細胞の長期培養について
4. 神経細胞の樹状突起スパインとのTBC1D15の関連について

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。