




(西暦) 2019年 9月 2日

学位論文審査報告書

【理学研究科】

報告番号	甲 第 1261号	氏 名	隨念 卓也
論文審査担当者	(主 査)	木村 透	
	(副 査)	高松 信彦	
	(副 査)	片桐 晃子	
	(副 査)		印
論文題目	Functional analysis of FilGAP in epithelial tubulogenesis		

【論文審査の要旨】

腎臓、乳腺、肺などの上皮性の器官は、極性をもった単層の細胞からなる管状構造（尿細管などの細管）をもつ臓器である。そのため、管（細管）形成（Tubulogenesis）は、これらの器官形成において必須のプロセスである。管形成には、細胞の極性変化・移動・再配置・増殖などがよくコーディネートされた形で起こる必要があるが、その分子制御機構については不明な点が多く残されている。

隨念卓也氏は、MDCK 細胞を用いた *in vitro* における管形成系において、Rac の GAP である FilGAP の機能抑制および機能亢進が与える影響を解析した。FilGAP は、Rho-ROCK シグナルにより活性化されるので、機能亢進実験では、リン酸化模倣 FilGAP を活性型として用いた。一方、機能抑制実験では、RNAi 法と ROCK 阻害剤を用いた。その結果、管形成において、FilGAP は、① 細胞突起の形成を抑制すること、② 細胞鎖の形成を促進すること、③ 管腔の形成を促進することを明らかにした。

この研究は、管形成という複数のプロセスが連続して起こる生命現象において、FilGAP は初期のプロセスには抑制的に作用するが、後期のプロセスには促進的に作用をすることを明らかにしたものであり、学術的に大きな意義を持つ。今後、FilGAP や Rac、Rho-ROCK シグナルを人為的に制御することで、腎臓などの上皮性臓器を *in vitro* において作る応用研究にも展開できる可能性を持っている。

この研究成果は、欧文の学術誌である *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 誌 (514: 742-749, 2019) に隨念氏を筆頭著者として発表されている。以上のことから、隨念卓也氏は、博士（理学）の学位を取得するのに十分な研究業績と資質を備えていると考える。

(西暦) 2019 年 9 月 2 日

最終試験結果報告書

【理学研究科】

報告番号	甲 第 1261 号	氏 名	隨念 卓也
論文審査担当者	(主 査)	木村 透	
	(副 査)	高松 信彦	
	(副 査)	片桐 晃子	
	(副 査)		印
成績 (合・否)	合格		

【試験結果の要旨】

隨念卓也氏は、2019 年 9 月 2 日 (月) に開催された博士学位論文の公開発表会において、”Functional analysis of FilGAP in epithelial tubulogenesis” と題して口頭発表を行った。MDCK 細胞を用いた管 (細管) 形成の実験系では、管形成過程を複数のプロセス (細胞突起の形成、細胞鎖の伸長、細胞鎖における管腔形成) に分けて解析することができる。隨念氏はこの利点を利用し、FilGAP (Rho-ROCK シグナルの下流で活性化する Rac GAP) が管形成において果たす役割を解明した。彼の研究で明らかになったのは、以下の 3 点である。

- 1、FilGAP は、細胞突起の伸長を阻害する。
- 2、FilGAP は、細胞鎖の形成を促進する。
- 3、FilGAP は、管腔の形成を促進する。

隨念氏の発表に対して、下記の質問があった。

- ・ HGF の下流のミオシンは不要か？
- ・ FilGAP により遊走が亢進するのか？
- ・ リン酸化 FilGAP の細胞内動態はどうなっているか？
- ・ FilGAP の発現上昇のメカニズムは？
- ・ 尿細管の形成過程との違い、オルガノイドで実験を行うとどうなるか？
- ・ FilGAP の作用は Rac のみを介しているのか？ など

口頭発表、質問に対する回答は、概ね良好であった。学位申請論文も的確に書かれている。また、上記の研究内容は、欧文の学術誌 *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 誌 (514: 742-749, 2019) において既に発表されている。以上から、最終試験は合格と判定した。