




学 位 論 文 審 査 報 告 書

【理学研究科】

報告番号	甲 第 1070 号	氏 名	森下 祐至
論文審査担当者	(主 査)	高松 信彦	
	(副 査)	木村 透	
	(副 査)	伊藤 道彦	
	(副 査)		印
論文題目	Regulatory mechanism of FilGAP activity by phosphorylation		

【論文審査の要旨】

森下祐至氏は、平成 21 年 3 月に本学理学部生物科学科を卒業後、本学大学院理学研究科博士前期課程に進学、平成 23 年 3 月に修了した。同年 4 月に博士後期課程に進学し、現在まで細胞機能制御学分野で、細胞運動の制御機構に関する研究に従事している。

細胞運動は、脳発生における神経回路の形成、炎症反応における免疫細胞の集積、がん細胞の浸潤・転移など様々な生体の高次機能や疾患に深く関わっている。Rho ファミリー低分子量 GTP 結合タンパク質(RhoGTPase)は、細胞運動、形態、接着の制御因子である。RhoGTPase は、細胞内で分子スイッチとして働いており、GTP に結合した状態でスイッチはオンで、RhoGTPase は様々な標的蛋白質と結合しシグナルを下流に伝えるが、RhoGTPase の GTP が加水分解して GDP になると、標的蛋白質から外れスイッチはオフになりシグナルの伝達が遮断される。細胞内には RhoGTPase のオン、オフを調節する因子が多数存在する。FilGAP は、RhoGTPase の 1 つである Rac を特異的に不活化する因子であり、細胞内で Rac 依存的な細胞接着を阻害する働きがある。また、FilGAP は、RhoGTPase の 1 つである Rho の下流でリン酸化されることで活性化され、Rho と Rac のクロストークに関わっているが、FilGAP がリン酸化で活性化されるメカニズムは不明であった。

森下祐至氏は、FilGAP がリン酸化により細胞内局在を変化させることを明らかにした。更に、リン酸化される 6 ヶ所のアミノ酸の中で、セリン 402(S402)が FilGAP の活性に重要であることを明らかにした。また、細胞が、細胞外マトリックス上に接着するときに S402 が特異的に脱リン酸化され、FilGAP の不活化を促進し細胞接着が制御されていることを発見した。更に、FilGAP のリン酸化と Arf6 による FilGAP の活性制御機構の関係を明らかにした。

主要な研究成果は、学術雑誌の欧文論文 Journal of Biological Chemistry に筆頭著者として発表しており、申請者は博士(理学)の学位を取得するのに十分な研究業績と研究者としての資質を兼ね備えていると考えられる。