

審査の結果の要旨

論文提出者氏名 本田玄

真核細胞の細胞膜変形は、それを裏打ちするアクチンフィラメントのネットワーク構造の種類とその動態によって規定されているものが多いが、どのような条件でどの構造が選択されるか、またその構造と形態との関係も依然として不明瞭である。本田玄氏の博士論文「基質の地形と接着性によって変調されるアメーバ形態のダイナミクス」は、細胞運動のモデル系である細胞性粘菌 *Dictyostelium discoideum* を対象に、細胞変形の基質形状および接着依存性を実験的に解析したもので、論文は、序章と、全10章、121ページから構成なる。序章では、分野と研究対象の概要を述べたのちに、それに続く第1部、第2部は、それぞれにおいて第1章で研究背景として、本テーマの意義づけならびに先行研究からの分野状況の詳細が述べられ、第2章では、手法が述べられ、第3章が結果、第4章が考察、第5章がまとめを構成している。

第1部では、マイクロスケールの凹凸構造をもつ基質を作成し、作成した基質上における膜変形ならびに細胞運動について、特にファゴサイトーシス、マクロピノサイトーシスと関連する、摂食カップの生成に注目して解析している。共焦点顕微鏡によるアクチンおよびその調節因子の生細胞測定により、カップ構造の起点となる、低分子量 GTP アーゼ Ras および PI3 キナーゼのパッチ上の活性領域が、凸領域において出現し、凹領域で歯止めされることを発見し、これが凸領域への選択的な PI3 キナーゼの集積をともなっていること、ならびに基質の接着性が強いと抑制されることを発見している。また、極性をもった細胞においては、この性質によって凸構造上にそって細胞全体が一方向的に移動すること、運動方向の拘束につての持続性がミオシンによる収縮力に依存していることを明らかにしている。第1部の最後では、関連研究から凸構造依存性として考えられるの分子機構の候補を述べるとともに、基質構造依存性の摂食カップ形成上の意義について考察している。

第2部では、平坦な基質の接着性を、複数の方法によって増加させ、接着した細胞が極性をともなった共通した扇型の形状をとることを発見している。また、細胞端の広範にわたって、Arp2/3 複合体の活性化因子である SCAR 複合体の顕著な集積がみられ、この空間分布の一様性が自発的に破れ、前後極性が構成されていることを示している。この非対称分布は低分子量 GTP アーゼ RacA の活性でもみられる一方、PI3 キナーゼなどのホスファティジルイノシトールでは確認できないことから、G タンパク受容体とは独立して RacA と SCAR との間にフィードバック制御が存在していることが示唆されている。また、RhoA ホモログである RacE の欠損株では Scar 局在が細胞端で一様に分布することから、対称性の破れに RacE ならびにその相互作用相手であるフォルミンによって構成されるアクトミオシンネットワークの不安定性が関与していることが示唆されている。

以上のように本論文は、細胞の大規模な膜変形を引き起こす物理的要因に注目し、細胞先端を誘導するパターンニング要因と、細胞後端を特徴づけるパターンニング要因の両者を、基質形状と接着性から切り分けることに成功している。基質形状についての外的な不均一要因に依存して、Ras/PI3 キナーゼ経路を介した Scar の活性化によって、細胞突起形成が促進される一方で、強固な接着によって細胞皮層に張力が強くかかった条件では、アクトミオシンネットワークの内因的な不均一化による、Scar 活性の前後極性パターンが生じることが示唆されている。強い接着性の基質上でみられた大規模な Scar 活性と扇型の先端形状は、動物の間葉系や上皮系細胞の葉状仮足に類似しており、異なる形状を基底状態をもつ細胞であっても、共通の内的および外的要因によって共通の形態を取り得ることを示唆している。これらの知見は、がん細胞の浸潤性の違いや、細胞組織中の細胞運動の理解にも資するものである。なお、本論文は論文の提出者が主体となって、おこなったものである。よって本論文は博士（学術）の学位請求論文として合格と認められる。