

別紙 2

論文審査の結果の要旨

論文提出者氏名
福神史仁

細胞性粘菌 (*Dictyostelium discoideum*) の集合過程では、環状アデノシンーリン酸 (サイクリック AMP; cAMP) の一過的な合成と分泌 (cAMP リレー応答) が細胞集団で揃い、cAMP の濃度場が進行波を形成する。この進行波ダイナミクスの特徴は、ベルーゾフジャボチンスキー反応などのいわゆる興奮系の反応拡散場におけるパターン形成としての類似点が多く、実験及び、理論的な理解が進められてきた。粘菌細胞は cAMP の進行波の濃度変化を頼りに動く方向を決定し集合するため、細胞の運動性は波パターン形成に隷属的であると理解されてきた。

このような研究背景のもと、福神史仁氏の論文は、cAMP リレー応答並びに進行波形成そのものが、細胞の運動性に強く依存していることを、単一細胞の生細胞イメージング解析から明らかにしたものである。論文は、第 1 章並びに 2 章は、序論並びに研究背景、第 3 章は実験方法と材料、第 4 章から第 7 章までが実験並びに解析結果、そして第 8 章のまとめから構成されている。第 4 章においては、アクチン重合の阻害剤ラトランキュリン A (LatA) の濃度勾配下における細胞集団における cAMP の波の測定結果が記述されている。ここでは、LatA 濃度の高いところで振動周期が延び、その結果、LatA 濃度の低い領域から伝播する波に引き込まれるという、これまで知られていなかった現象を見出している。第 5 章から第 7 章では、この集団レベルの現象を単一細胞レベルの振る舞いから特徴づけるため、微小流路系による刺激投与、並びに生細胞蛍光測定による単一細胞レベルの解析の結果が述べられている。第 5 章では、蛍光共鳴エネルギー移動の原理に基づいた cAMP センサーである Epac1-camps を発現させた細胞株を用いた解析が述べられており、LatA 存在下における cAMP リレー応答の持続性並びに強度が細胞内の F-アクチン濃度に強く依存している

こと、また刺激後の応答性が弱くなる、いわゆる適応状態からの回復時間は F-actin よらないことを詳細に特徴づけた。第 6 章では、cAMP リレー応答の持続性並びに強度の低下が、細胞接着性を高めるポリリジン処理したガラス基質上に置かれた細胞に置いて生じることを発見している。以上の結果を踏まえて第 7 章では、細胞内 cAMP の動態と F-actin との関係性を単一細胞で特徴づけている。F-アクチンの蛍光プローブである Lifeact-mRFPmars を同時に発現する細胞株を用いた測定により、細胞内のアクチン量と細胞内 cAMP との変動は時々刻々と連動していることはほとんどないものの、それらの量は特に細胞の基質接着面側で強く相関していることを見出した。以上の実験結果を総括し第 8 章では、まず cAMP の産生量の低下により、cAMP 振動周期が延長しうる仕組みを、先行研究を踏まえて考察している。さらに、アクチンのフィラメント形成と cAMP 産生に関わる複雑な生化学反応経路を踏まえ、測定された現象と整合性の高い分子機構について、複数のシナリオを考察している。また、細胞性粘菌の生息域である土壌中には、真菌類から放出されるアクチン重合を抑える分子が多数存在していると考えられるため、実験によって明らかになった特性の生存戦略上の意義について、興味深い可能性を提案している。

以上、本論文は、細胞性粘菌の興奮性と波パターン形成について、細胞の運動性がこれまで想定された以上に主要な役割を果たしていることを示すものであり、現象そのものに新規性が認められる。また、生細胞イメージングによる、詳細な解析により、単一細胞レベルから細胞集団の振る舞いの間を整合性よくつなげることに、定性的ではあるものの部分的に成功している。これらの内容は、細胞性粘菌のみならず、非平衡系のマクロ構造形成についてのより一般的な枠組みの発展も予感させるものである。本論文の内容は福神史仁氏自身が、マイクロデバイスの製作、データの取得から解析に至るまで、主体的に取り組んだ成果である。したがって、本審査委員会は博士（学術）の学位を授与するにふさわしいものと認定する。