

学位論文審査結果の要旨  
(課 程 博 士 用)

氏 名 (学 籍 番 号)	藤原 守 (1531004)		
学位論文 題 目	細胞内情報伝達変換器分子のゲノムストレス応答性制御を担う RhoGDIβ の研究		
主 査	職・氏名 教授・達家 雅明	副 査	職・氏名 教授・齋藤 靖和
副 査	職・氏名 教授・小西 博昭	副 査	職・氏名 准教授・菅 裕
審査結果の要旨 (1000字以内)			
<p>本研究では、放射線被曝によるゲノムストレスで起こる不都合な生体応答現象を回避させるような分子創薬を最終目的とし、それに関係した細胞内シグナル伝達経路の研究を行った。特に、細胞増殖などの制御に中心的な役割を担っている細胞内情報伝達の変換器分子（分子スイッチ）である RhoGTPase ファミリーに注目し、その制御因子のひとつである RhoGDIβ によるゲノムストレス応答時での制御様式を解明することを目指した。</p> <p>第1章では、緒言として背景と目的を述べる。第2章では、RhoGDIβ のゲノムストレス応答性動態解析結果を述べる。RhoGDIβ の活性化3型カスパーゼによる切断産物である ΔN-RhoGDIβ は、放射線照射されて生き残っている細胞内で長期間（144時間以上）発現が持続していた。第3章では、ΔN-RhoGDIβ の強制発現による細胞の増殖や生存に関係する形質の変更について述べる。ΔN-RhoGDIβ の強制発現による細胞の増殖能の変更はなく、また ΔN-RhoGDIβ は細胞死とは直接関係しないことがわかった。そのため他の細胞機能のシグナル・メディエーターであろうと考えられた。第4章では、ΔN-RhoGDIβ の強制発現による細胞運動に関係する形質の変更について述べる。ΔN-RhoGDIβ が高発現した細胞では、ランダムな細胞運動能に大きな変更は観察されなかったが、epithelial wound-healing assayでの結果から、著しい方向性のある細胞運動能の阻害が起こっていた。第5章では、ΔN-RhoGDIβ が分子スイッチである RhoGTPase とどのように関係しているのかについて述べる。細胞分画と免疫沈降法により、RhoGDIβ が細胞膜画分で Rac1 と結合しているのに対して、ΔN-RhoGDIβ は、細胞膜画分以外に、細胞質や細胞核に分布し、Cdc42 と結合していることを見出した。また、Cdc42 活性を阻害した。すなわち、RhoGDIβ は、細胞膜で Rac1 を阻害する因子として働いているが、ゲノムストレスにより切断された後、細胞内で大きく分布を変更させて、Cdc42 を阻害する因子として働くことがわかった。第6章では、ΔN-RhoGDIβ の Cdc42 阻害効果がもたらす生理作用について述べる。ΔN-RhoGDIβ の高発現によって、放射線によるアポトーシスで誘導される代償性増殖が活性化するかどうかを確かめた。その結果、ΔN-RhoGDIβ の高発現では、Cdc42 が阻害されて代償性増殖が促進することがわかった。第7章では、本研究の総括を述べる。</p> <p>放射線治療を受けた場合、生存細胞では ΔN-RhoGDIβ の発現によって無秩序な細胞運動が起こり、代償性増殖の誘導により再増殖（再発）へのシグナル伝達経路として機能する可能性が示唆される。RhoGDIβ の発現を下げるような作用のある物質の探索は、放射線治療の効果を高めることに繋がると期待される。よって審査員一同が協議の結果、本論文は博士（生命システム科学）の学位に値するものと認められる。</p>			