Distinct localization of lipid rafts and externalized phosphatidylserine at the surface of apoptotic cells

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15928

学位授与番号	甲第 1691 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 22 日
氏　　名	石 井 秀 斉
学位論文題目	Distinct localization of lipid rafts and externalized phosphatidylserine at the surface of apoptotic cells (アポトーシス細胞表層での膜ラフトとホスファチジルセリンの異なる局在性)
論文審査委員	主 査　教 授　吉 本 谷 博 副 査　教 授　須 田 貴 司 教 授　山 本　博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

アポトーシスを起こした細胞の多くは膜リン脂質のひとつであるホスファチジルセリンを表層に露出させ，それが目印となってマクロファージなどの食細胞に貪食される。一方，細胞膜には特定の組成を持つ領域，いわゆる膜ミクロドメインが存在する。膜ラフトと呼ばれるコレステロールやスフィンゴ脂質に富む領域は膜ミクロドメインのひとつであり，細胞膜を介した情報伝達などで重要な役割を演じることが知られる。アポトーシス時にはホスファチジルセリン露出などの細胞膜上の変化が生じることが分かっているが，膜ラフトの構造や機能が変動するかどうかは不明である。この論文には，アポトーシス細胞における膜ラフトの変化をホスファチジルセリン露出と関連させて解析した結果が記載されている。

ヒト T リンパ球由来細胞株 Jurkat に抗がん剤ドキソルビシンの処理でアポトーシスを誘導し，実験に用いた。まず，アポトーシス誘導の前後での膜ラフトの存在が，ガングリオシド GM1 またはクラスター化コレステロールを認識するプローブを使って調べられた。その結果，アポトーシス細胞においても膜ラフトが存在することが確認されたが，そこにはクラスター化コレステロールを認識するプローブは結合しなかった。さらに，密度勾配遠心法を利用して膜ラフト画分を調製したところ，アポトーシス誘導前には存在した LAT と呼ばれるタンパク質が消失していることが分かった。アポトーシス誘導前後での膜ラフト画分について脂質含有量を調べると，アポトーシス細胞ではホスファチジルエタノールアミンが増え，ホスファチジルセリンが減少していた。しかし，コレステロール量は変化しないことが分かった。これらの結果より，アポトーシス細胞では膜ラフト中のリン脂質含有量及びコレステロール分布が変化すると結論された。次に，ホスファチジルセリン露出との関係を知るために，アポトーシス細胞表層でのホスファチジルセリンと膜ラフトの位置関係を調べた。その結果，両者は細胞膜の別々の場所に存在することが分かった。また，アポトーシス細胞の膜ラフトを破壊する処理を施すと，ホスファチジルセリン露出が観察されなくなることも分かった。これらより，アポトーシス時のホスファチジルセリン露出は膜ラフトに依存するが膜ラフト以外の場所で起こると考えられた。

以上の結果から，アポトーシス細胞では膜ラフトの構造が変化し，これがホスファチジルセリンの細胞表層への露出に必要とされると考察された。アポトーシス時の細胞膜構造の変化を詳細に記述した本研究は，今後のアポトーシスの研究に大きく貢献する労作であると評価され，学位に値すると判定された。