

Phosphatidylinositol 3-kinase class II
- isoform PI3K-C2 is required for
transforming growth factor B-induced Smad
signaling in endothelial cells

著者	安藝 翔
著者別表示	Aki Sho
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4278号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2015-06-30
URL	http://hdl.handle.net/2297/44744

doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.601484>



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 甲第2503号 氏名 安藝 翔

論文審査担当者 主査 横田 崇



副査 村松 正道



山岸 正和



学位請求論文 題名

Phosphatidylinositol 3-kinase class II α -isoform PI3K-C2 α is required for TGF β -induced Smad signaling in endothelial cells.

Journal Biological Chemistry. 第290巻第10号 6086頁~6105頁 2015年3月掲載

ホスファチジルイノシトール-3キナーゼ (PI3K) は、哺乳類において3つのクラスI, II, IIIから成る。PI-3,4,5-P₃を産生するクラスI型PI3Kの機能は最もよく解明されており、細胞増殖や細胞運動に必須である。一方、PI-3-P、PI-3,4-P₂を産生するクラスII型PI3Kの機能はこれまで不明であった。我々は最近、クラスII α 型PI3K (PI3K-C2 α)の全身型及び内皮特異的ノックアウト(KO)マウスが血管新生の異常により胎生致死となることを見だし、内皮細胞においてPI3K-C2 α が血管内皮成長因子 (VEGF) やスフィンゴシン-1-リン酸 (SIP) のエンドソームにおけるシグナリングに関与していることを明らかにした。本研究では、主要な血管新生因子トランスフォーミング成長因子 β 1 (TGF β 1)の内皮作用におけるPI3K-C2 α の機能的役割を解析した。TGF β 1が受容体に結合すると受容体はエンドソームに内在化され、PI-3-Pに富むエンドソームに局在している足場タンパク質SARAによりリクルートされたSmadを効率よくリン酸化し、リン酸化されたSmadは核内に移行してVEGF遺伝子発現を誘導することにより血管新生を促進する。si-RNAによるPI3K-C2 α のノックダウンはこれらの全ての作用を抑制した。TGF β 1はエンドソームのPI-3-Pレベルには影響しなかったが、細胞膜の葉状仮足部位においてPI3K-C2 α 依存的にPI-3,4-P₂レベルを増加させた。さらに、マトリゲルプラグインビボ血管新生アッセイにおいて、野生型及び平滑筋特異的コンディショナルPI3K-C2 α KOマウスでは、TGF β 1はマトリゲル内の微小血管数を著しく増加させたのに対し、内皮特異的PI3K-C2 α KOマウスにおいてはTGF β 1による血管形成促進が抑制された。以上の結果から、血管内皮細胞において、PI3K-C2 α はTGF β 受容体のエンドソームへの内在化及びエンドソーム上でのSARA-Smad2/3複合体形成に必要であり、この作用を介してTGF β 1-ALK5-Smad2/3シグナル伝達経路を介した血管新生調節に必須の役割をはたすことが明らかになった。

本研究は、TGF β 1-ALK5-Smad2/3シグナル伝達経路におけるクラスII型PI3キナーゼC2 α の機能を解明した労作であり、学位に値すると評価された。