

Inhibition of Rac activation as a mechanism for negative regulation of actin cytoskeletal reorganization and cell motility by cAMP

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/2297/15900

学位授与番号	甲第 1663 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 22 日
氏 名	長 澤 晋 哉
学位論文題目	Inhibition of Rac activation as a mechanism for negative regulation of actin cytoskeletal reorganization and cell motility by cAMP (Rac 活性の抑制を介し環状 AMP はアクチン細胞骨格再構成および細胞運動を抑制的に制御する)
論文審査委員	主 査 教 授 山 本 博 副 査 教 授 吉 本 谷 博 教 授 福 田 龍 二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

細胞遊走は胎児発生過程における形態形成、生後における創傷治癒、粥状動脈硬化や腫瘍細胞播種などの様々な生理的および病的な現象において重要な役割を果たす。プロスタグランジン E₂ (PGE₂) を含むいくつかの細胞内サイクリック AMP(cAMP)増加物質は、化学誘引物質によって引き起こされる細胞遊走を抑制することが知られている。しかし cAMP を介した細胞遊走抑制の分子機構は十分に理解されていない。PGE₂ は様々な生物学的な現象に関わるエイコサノイドであり、G 蛋白共役型 EP 受容体(EP1-EP4)を介して作用する。このうち EP2 は G_s を介して細胞内 cAMP 増加を引き起こす。本研究では EP2 受容体を強制発現させた CHO 細胞を樹立し、PGE₂ による細胞遊走抑制の細胞内シグナル伝達機序を検討した。

インスリン様成長因子-I (IGF-I) は CHO 細胞において化学遊走を引き起こし、この作用は受容体チロシンキナーゼ、ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)及びRacの活性化に依存する。PGE₂はIGF-Iによる化学遊走とラッフル膜形成を濃度依存的に抑制した。PGE₂はまた低分子量G蛋白RacのIGF-Iによる活性化を濃度依存的に抑制し、Rac抑制の用量反応関係は化学遊走抑制のそれとほぼ一致した。一方、PGE₂はRacの構成的活性型であるVal¹²-Racの遺伝子導入によって引き起こされたラッフル膜形成は抑制しなかった。PGE₂はIGF-I刺激によるIGF-I受容体やインスリン受容体基質-1のチロシンリン酸化やPI3K活性化を抑制しなかったことから、Rac抑制はPI3K以降に作用点を有すると考えられた。また、PGE₂はEP2を元来発現している血管平滑筋細胞においてもその化学誘引物質である血小板由来成長因子によるRac活性化及び化学遊走を抑制した。EP2-Gs共役阻害蛋白の発現はPGE₂による化学遊走及びRacの抑制を阻害した。化学遊走及びRacの抑制はフォルスコリン、ジブチリルcAMPによっても再現され、イソブチルメチルキサンチンによって増強された。また、A-キナーゼ阻害薬Rp-cAMPSはPGE₂によるRac活性及び化学遊走の抑制を減弱させた。以上の結果から、PGE₂はEP2、G_s、cAMPおよびA-キナーゼからなる経路を介してRacを抑制し、その結果ラッフル膜形成および化学遊走を抑制することが明らかになった。

本研究は、細胞走化性を司る情報分子のネットワークとヒエラルヒーを明らかにした点で、血管生物学・医学に寄与し、学位に値すると評価された。