

氏 名	大 塚 淳
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 4336 号
学位授与の日付	平成22年 6月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Dynamin 2 is required for actin assembly in phagocytosis in Sertoli cells (ダイナミン2は、セルトリ細胞の食作用において アクチン重合に必要なものである)
論文審査委員	教授 二宮 善文 教授 保田 立二 准教授 小阪 淳

#### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

ダイナミン2は食作用に関与することが報告されているが、その作用機序については、ほとんど不明である。本研究では、ダイナミン2がセルトリ細胞の食作用の際、アクチン重合に関与するかどうかを調べた。ダイナミン阻害剤ダイナソアでセルトリ細胞を処理すると、食作用活性が約 60-70%阻害された。同様な食作用活性の阻害は、マクロファージでも観察された。走査型電子顕微鏡を用いた解析により、ダイナソアで処理したセルトリ細胞は、食作用部位にファゴサイトーシスカップを形成できないことが判明した。精巣細胞質にPI(4,5)P<sub>2</sub>を含んだリポソームを加えるとアクチン重合が惹起できる。ダイナソアは、このアクチン重合を強く阻害した。この条件下PI(4,5)P<sub>2</sub>リポソームに結合しているダイナミン2の量が顕著に低下した。セルトリ細胞は、細胞膜のホスファチジルセリン (PS) 受容体を刺激すると細胞膜が伸展しラッフル膜を形成する。ダイナミン2は、PS 刺激で形成されるラッフル膜に局在する。細胞膜内PI(4,5)P<sub>2</sub>をホスホリパーゼCデルタ (PLC-delta) のPHドメインを細胞に強制発現させるか、もしくは細胞をネオマイシンで処理をすると、約70%ダイナミン2陽性のラッフル膜の形成が減少した。これらの結果より、ダイナミン2が食作用の際のラッフル膜形成に必要なアクチン重合に関与することが強く示唆された。

#### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、セルトリ細胞の食作用の際アクチン重合にダイナミン2分子がどのように関与するかを調べたものである。ダイナミン阻害剤であるダイナソアでセルトリ細胞を処理すると食作用活性が大部分阻害された。ダイナソアはまた、精巣細胞質におけるPI(4,5)P<sub>2</sub>を含むリポソーム添加によるアクチン重合をも強く阻害した。細胞膜内PI(4,5)P<sub>2</sub>をフォスホリパーゼCデルタのPHドメインを細胞に強制発現すると、ダイナミン2陽性のラッフル膜の形成が減少した。これらの結果は、ダイナミン2が食作用のときのラッフル膜の形成に必要なアクチン重合に関わる重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

よって本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。