

エンドサイトーシスにおける低分子量Gタンパク質 Arf6の新奇活性化機序の解明

| | |
|--------|---|
| 著者 | 岡田 理沙 |
| 内容記述 | この博士論文は内容の要約のみの公開（または一部非公開）になっています |
| 発行年 | 2015 |
| 学位授与大学 | 筑波大学 (University of Tsukuba) |
| 学位授与年度 | 2014 |
| 報告番号 | 12102甲第7420号 |
| URL | http://hdl.handle.net/2241/00129600 |

○ 論文題目

エンドサイトーシスにおける低分子量 G タンパク質 Arf6 の新奇活性化機序の解明

○ 指導教員

人間総合科学研究科 医学医療系 金保 安則 教授

(所 属) 筑波大学大学院 人間総合科学研究科 生命システム医学専攻

(氏 名) 岡田 理沙

GTPase であるダイナミンはエンドサイトーシスの重要分子であり、深く貫入した細胞膜のネック部分に集合し、小胞の細胞膜からの切り離しを促進する。このプロセスにおいて、時空間的に厳密に制御されたアクチン細胞骨格の再構築が細胞膜の変形に重要であるが、その制御機構は良く分かっていない。低分子量 G タンパク質の1つである Arf6 は、GDP が結合した不活性型と GTP が結合した活性型をサイクルし、アクチン細胞骨格の再構築を制御することが知られている。しかしながらこれまで、ダイナミンと Arf6 のエンドサイトーシスにおける機能的相互作用は報告されていない。

我々は、エンドサイトーシスにおける Arf6 の機能を検討する中で、HeLa 細胞にダイナミン2 (Dyn2) を過剰発現すると Arf6 が活性化されることを見いだした。Arf6 の活性化はグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) により厳密に制御されているが、*in vitro* 相互作用実験により Arf GEF ファミリーのうち EFA6 ファミリータンパク質が Dyn2 と特異的に結合することを見いだした。4 種の EFA6 ファミリータンパク質のうち EFA6B と EFA6D が高発現している HeLa 細胞に EFA6B および EFA6D の優性抑制型変異体を過剰発現すると、Dyn2 による Arf6 の活性化が抑制された。さらに、EFA6B または EFA6D をノックダウンすると、クラスリン依存性エンドサイトーシスによるトランスフェリンの取り込みが抑制されることを見いだした。

これらのことから、Dyn2 は EFA6B あるいは EFA6D を介して Arf6 を活性化することによりクラスリン依存的なエンドサイトーシスを制御することが結論づけられる。