

(様式6-C)

都 野 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Expression pattern of class I phosphoinositide 3-kinase and distribution of its product, phosphatidylinositol-3, 4, 5-trisphosphate, during *Drosophila* embryogenesis
(ショウジョウバエの胚発生におけるクラスI ホスホイノシチド3-キナーゼ及びその産物、ホスファチジルイノシトール-3, 4, 5-三リン酸の発現パターン)
学位論文 (Thesis)

発表予定論文

Expression pattern of class I phosphoinositide 3-kinase and distribution of its product, phosphatidylinositol-3, 4, 5-trisphosphate, during *Drosophila* embryogenesis

Gene Expression Patterns (投稿中)

Xin Xi, Kazuaki Tatei, Yumiko Kihara, Takashi Izumi

論文の要旨及び判定理由

ショウジョウバエの胚発生は観察が容易で短時間で進行するため、従来から多細胞生物の形態形成のモデルとして研究されてきたが、イノシトールリン脂質代謝と胚発生との関連は十分には解明されてこなかった。一方、ホスホイノシチド 3-キナーゼ (PI3K) は、細胞の増殖、分化、運動性など様々な細胞機能に関与することが知られている。PI3Kは3つのクラスに分類されるが、このうちクラスI のPI3Kだけが細胞外からの様々な刺激に応じて活性化され、細胞膜に存在するホスファチジルイノシトール-4,5-二リン酸 (PI(4, 5)P₂) からホスファチジルイノシトール-3,4,5-三リン酸 (PI(3, 4, 5)P₃) を産生することができる。

本研究では、ショウジョウバエ胚発生におけるPI3Kおよびイノシトールリン脂質の役割を調べるために、クラスI PI3K遺伝子の発現を*in situ*ハイブリダイゼーション法を用いて解析し、またPI3Kの酵素の産物であるPI(3, 4, 5)P₃の分布を、特異的結合タンパク質を用いて解析した。クラスI PI3Kの制御サブユニットp60をコードする*Pi3K21B*のRNAは、母性由来RNAとして初期胚に存在し、胚帯伸長期までは主に生殖細胞系列で発現していた。触媒サブユニットp110をコードする*Pi3K92E*のRNAは、母性由来RNAとして初期胚に存在した。原腸胚形成期では全体に発現は低下するが、陥入している細胞にはやや多く存在した。クラスI PI3Kの産物であるPI(3, 4, 5)P₃の分布は、この脂質に特異的に結合するGRP1由来のプレクストリン類似配列 (pleckstrin homology domain、PHドメイン) と緑色蛍光タンパク質 (Green Fluorescent Protein, GFP) との融合タンパク質を発現する遺伝子導入ショウジョウバエ (tGPH) を用いて解析を行った。その結果、PI(3, 4, 5)P₃は原腸胚形成時に陥入している細胞の頂端部に局在していることを見出した。また、蛍光免疫染色による解析では、陥入が起こる細胞においてF-アクチンとPI(3, 4, 5)P₃の分布が部分的に一致していた。これら胚発生における局在の時間的・空間的解析の結果は、クラスI PI3Kならびにその産物であるPI(3, 4, 5)P₃が、原腸胚形成時の陥入へ関与している可能性を初めて示唆したものである。

本研究はショウジョウバエのクラスI PI3Kおよびその産物であるPI(3, 4, 5)P₃と原腸胚形成との関連性についての新しい知見を見出したものであり、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（平成26年02月12日）

審査委員

主査

群馬大学教授（医学系研究科）

分子細胞生物学分野担任

石崎 泰樹



副査

群馬大学教授（医学系研究科）

生体構造学分野担任

松崎 利行



副査

群馬大学教授（生体調節研究所）

シグナル伝達分野担任

岡島 史和



最終試験の結果の要旨

ホスホイノシチド3-キナーゼの生理学的意味について
ホスホイノシチド3-キナーゼの胚発生における役割について
試問し満足すべき解答を得た。

(平成26年02月12日)

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科）

生化学分野担任

和泉 孝志



群馬大学教授（医学系研究科）

応用生理学分野担任

鯉淵 典之



試験科目

主専攻分野

生化学

A

副専攻分野

応用生理学

A