九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

チロシンキナーゼ型受容体Tie-1の可溶型変換機構の意義に関する分子細胞学的研究

上里，梓

https://hdl.handle.net/2324/1654791

出版情報：Kyushu University, 2015, 博士（歯学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

（様式６－２）

氏　　名	上里　梓
論　文　名	チロシンキナーゼ型受容体Tie-1の可溶型変換機構の意義に関する分子細胞学的研究
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　中西　博 副　査　　九州大学　　教授　　平田　雅人 副　査　　九州大学　　教授　　清島　保

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

チロシンキナーゼ型受容体である Tie（Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains）ファミリーは Tie-1 ならびに Tie-2 からなる。血管系において両者は血管内皮細胞特異的に発現し、胎生期での血管形成ならびに血管新生、成体での血管新生において制御因子としての重要な役割を担っている。Tie-1 のリガンドは未だ同定されていないが angiopoietin（Ang）をリガンドとする Tie-2 と細胞内外ドメインを介し複合体を形成すること、Tie-2 活性依存性に活性化されること（Tie-1 トランス活性）などが知られている。このことから Tie-1 も Ang/Tie system 制御系として重要な役割を果たすことが示唆される。一方、Tie-1 が可溶型に変換される現象は以前から知られていたが、その変換機序や生物学的意義は明らかになっていない。そこで本研究は、Tie-1 可溶型変換機構の血管生物学的・病態生理学的意義を解明することを目的とし、Tie-1 ならびに Tie-2 の機能的相互作用との関連性を中心に検討を行った。

血管内皮細胞からの溶解液を試料とし、ヒト Tie-1 に対するウエスタンブロットを行ったところ、糖鎖修飾の違いにより２つの分子量{約 145kDa の HM（high molecular weight）-fTie-1, ならびに約 135kDa の LM（low molecular weight）-fTie-1}が確認された。また、血管内皮細胞の protein kinase C（PKC）活性依存性に HM-fTie-1 のみが即時に可溶型に変換された。また、血管内皮細胞への Ang-1 刺激による Tie-1 リン酸化（Ang-1/Tie-2 連関依存性 Tie-1 トランス活性化）の誘導レベルは、可溶型変換に抵抗性を示す LM-fTie-1 で相対的に高いことが明らかとなり、LM-fTie-1 は受容体本来の機能である「transducer」としての役割を担うことが示唆された。一方、免疫沈降法では、Tie-2 と細胞外ドメインを介して複合体を形成する fTie-1 は HM-fTie-1 のみであることが明らかとなった。さらに、Ang-1 による Tie-2 活性化誘導は血管内皮細胞の PKC 活性亢進により著明に抑制された。このため PKC 活性依存性 HM-fTie-1 可溶型変換の関与が示唆された。

以上の結果より、糖鎖修飾の異なる２種類のTie-1は、それぞれ固有の生化学的特性を背景Ang-1/Tie連関のシグナル制御分子としての役割を担い、中でもTie-1可溶変換機構はTie-1/Tie-2活性バランスを環境依存性に変化させ、血管新生過程において重要な制御システムとして機能している可能性が示唆された。従って、博士（歯学）の学位授与に値する。