

## Coordinated changes in cell membrane and cytoplasm during maturation of apoptotic bleb

青木, 佳南

<https://hdl.handle.net/2324/4110395>

---

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (理学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :

|        |   |      |           |
|--------|---|------|-----------|
| 氏 名    | 青木 佳南   |      |           |
| 論 文 名  | Coordinated changes in cell membrane and cytoplasm during maturation of apoptotic bleb (アポトーシス進行中の Bleb における形質膜と細胞質の協調的な変化) |      |           |
| 論文調査委員 | 主 査   | 九州大学 | 教授 池ノ内 順一 |
|        | 副 査   | 九州大学 | 教授 齋藤 大介  |
|        | 副 査   | 九州大学 | 准教授 高橋 達郎 |

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、細胞遊走時とアポトーシス時における、形質膜の球状突起構造である Bleb の形成・退縮の分子機構を明らかにした論文である。形質膜は常にアクチン細胞骨格により裏打ちされているが一時的にアクチン細胞骨格の裏打ちが失われることにより Bleb と呼ばれる形質膜の球状突起構造が生じる。形成された Bleb はアクチンの急速な再集積により退縮し、この現象はアポトーシスや細胞遊走時など幅広い生物種・細胞現象において観察される。本研究では、Bleb の形成・退縮を制御する分子機構の解明を目的とし、ヒト大腸癌由来培養上皮細胞 DLD1 細胞の遊走時の Bleb を用いた解析を行った。その結果、Bleb 形成時には Rnd3 が、退縮時には RhoA が Bleb 形質膜直下において活性化していることを見出した。Rnd3 は RhoGAP を介して RhoA を抑制する一方、RhoA は ROCK1 を介して Rnd3 をリン酸化して Rnd3 を不活性化し、アクチンの再集積を促進する。以上の結果より、Bleb 形質膜直下において Rnd3-RhoGAP が優位な状態から RhoA-ROCK1 が優位な状態へと急速に切り替わり、Bleb の退縮を開始させること明らかとなった。また、この分子ネットワークを基に数理モデルを構築し、Rnd3 と RhoA の相互拮抗的なフィードバック機構が Bleb の制御において中心的な役割を果たしていることを確認した。

次に、生体内で観察される他の Bleb においても同様の分子機構が機能しているかを明らかにするため、アポトーシス時の Bleb に着目し、Rnd3 と RhoA のフィードバック機構が実際に機能していることを見出した。アポトーシスの際に形成される Bleb は、初期には小型の Bleb が形成されるが、アポトーシスの進行に伴い大型化するという形態学的な特徴を示す。初期の Bleb が小型化するメカニズムとして、アポトーシス時に活性化されるカスパーゼによる ROCK1 の切断・活性化が重要な役割を果たすことを明らかにした。また、アポトーシス後期の Bleb 大型化の制御機構について検討した結果、カスパーゼにより活性化を受けるスクランブラーゼの一種である Xkr8 の活性化により、ホスファチジルイノシトール(4,5)ビスリン酸 (PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>) が形質膜内層から外層へ移行することが分かった。そして形質膜内層の PI(4,5)P<sub>2</sub>量の減少により、形質膜直下のアクチンの減少と Bleb の大型化が起きることが明らかになった。

以上の結果から、RhoA と Rnd3 によるフィードバック機構は、細胞遊走やアポトーシス時の Bleb を制御する普遍的な分子機構であることを明らかにした。また本研究は、アポトーシス時の Bleb において、RhoA-Rnd3 による制御に加えて、カスパーゼによる ROCK1 や Xkr8 の活性化が並行して起こることで、Bleb の経時的なダイナミクスの変化が引き起こされていることを示した価値のある業績である。また、本研究内容は、申請者を筆頭著者とする論文を国際学術誌に発表している。

以上、本研究は博士（理学）の学位を得る資格を有するものと認める。