

氏名	幡 中 邦 彦
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 4401 号
学位授与の日付	平成 23 年 9 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Phosphorylation of VE-cadherin controls endothelial phenotypes via p120-catenin coupling and Rac1 activation (VE-cadherinのリン酸化は、p120-cateninの結合とRac1の活性化を介して血管内皮細胞の表現型を制御している)
--------	---

論文審査委員	教授 伊藤 浩 教授 西堀 正洋 准教授 山田 浩司
--------	----------------------------

学位論文内容の要旨

血管内皮細胞に特異的なカドヘリンである VE-cadherin は、細胞間接着に重要な adherens junction の主要構成分子であり、血管透過性の調節に関わっている。さらに、そのメカニズムとして VE-cadherin のリン酸化が報告されているが、その詳細は不明である。今回、我々は、VE-cadherin の細胞内ドメインに存在する 5 つのチロシン残基のうち、p120-catenin と相互作用が予想される Y658 のリン酸化が、血管透過性ならびに細胞遊走に対してどのような影響を及ぼすかについて調べた。内因性の VE-cadherin を発現していない血管内皮細胞株に、VE-cadherin の wild-type(WT)、Y658 phosphomimetic mutant(Y658E)、Y658 dephosphomimetic mutant(Y658F)をそれぞれ強制発現させた。WT と Y658E を導入した細胞では、p120-catenin と N-cadherin の選択的結合によって、N-cadherin が細胞間接着部位に局在したため、WT と Y658E は細胞膜上に局在しなかった。一方、Y658F は優先的に p120-catenin と結合することによって細胞間接着部位に安定的に局在し、血管透過性を低下させた。さらに Y658F は Rac1 の活性を抑制することで lamellipodia の形成を阻害し、その結果、細胞の遊走能が著明に抑制された。これらのことより、VE-cadherin の Y658 のリン酸化が、VE-cadherin と N-cadherin の細胞接着部位における局在を変化させることで、血管の透過性と細胞の遊走能を制御していると考えられた。

論文審査結果の要旨

血管内皮細胞の接着機構とその制御は、血管新生や初期動脈硬化病変の発生を理解する上で極めて重要なポイントである。本研究は血管内皮の細胞間接着に重要な adherens junction の主要構成分子であり、血管の透過性の調節にかかわる VE-cadherin の発現と調節機構を Y658 部位のリン酸化と p120-catenin の結合状態から検討したものである。

1)VE-cadherin が細胞間の junction に存在するためには Y658 がリン酸化状態で p120-catenin が結合することが必要であること、2)血管内皮の透過性や遊走能は Y658 のリン酸化状態により制御される VE-cadherin の細胞内局在に影響されること、3)その機序として Y658 のリン酸化に伴う Rac1 の活性化があることを示した。細胞間接着という重要なテーマに関して、重要な知見を示した価値のある業績である。

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。