



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | Phosphorylation of paxillin induced by growth factors and neuronal activity   |
| Author(s)    | Khan, Muhammad Ashraf   |
| Citation     | 大阪大学, 1997, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/39956">https://hdl.handle.net/11094/39956</a>   |
| rights       |   |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

|               |   |
|---------------|---|
| 氏 名           | カーン ムハマド アシュラフ<br>Khan Muhammad Ashraf  |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (理 学)   |
| 学 位 記 番 号     | 第 1 2 9 5 0 号   |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平成 9 年 3 月 25 日   |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当<br>理学研究科生物化学専攻   |
| 学 位 論 文 名     | Phosphorylation of paxillin induced by growth factors and neuronal activity<br>(成長因子の作用, 及び神経活動に伴うパキシリンのリン酸化に関する研究) |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 永井 克也<br><br>(副査)<br>教 授 吉川 和明    教 授 畠中 寛    教 授 田嶋 正二   |

### 論 文 内 容 の 要 旨

パキシリンは v-src でトランスフォームした細胞においてチロシンリン酸化の亢進する蛋白質として発見されたもので、アクチンフィラメント系の細胞骨格と相互作用する。正常細胞において細胞骨格の構築に関与するとともに、v-src 等による細胞のがん化の過程に関与すると考えられている。しかし、外界からの刺激に応じてリン酸化状態が変化することはよく知られていなかった。

申請者はまず、PC12 細胞を神経成長因子 (NGF) で刺激するとパキシリンのチロシンリン酸化が起こることを明らかにした。ホスホアミノ酸分析の結果、NGF はパキシリンのチロシンとセリンのリン酸化を亢進させる事が判明した。この NGF によるリン酸化は、サイトカラシン D によって阻害されたことから、細胞骨格系の構築に関連することが示唆された。

パキシリンのチロシンリン酸化は、PC12 細胞を KC1 で脱分極させたときにも認められた。KC1 によって細胞が脱分極すると細胞外からカルシウムイオンが流入するが、KC1 によるチロシンリン酸化はカルシウムイオンの流入をブロックすることにより抑制された。このことから、脱分極に伴うリン酸化には、カルシウムで活性化するチロシンキナーゼが関与していることが示唆された。また、パキシリンが NGF や KC1 の刺激でチロシンリン酸化すると、CSK 及び CRK の SH2 ドメインと結合することが判明した。

申請者はさらに、免疫沈降法、in vitro キナーゼアッセイ法、in gel キナーゼアッセイ法等を用いて、これらのリン酸化に関与するキナーゼの同定を試みた。その結果、チロシンをリン酸化する酵素として Src ファミリーが、セリンをリン酸化する酵素として RSK, CDK2, CDK4 が候補として考えられるとの結論を得た。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Muhammad Ashraf Khan 君は本論文において、パキシリンと呼ばれる細胞骨格蛋白質が神経成長因子などの刺激によってチロシンリン酸化されることを明らかにし、その細胞内情報伝達系における位置づけを解析した。この結果は新たな細胞内情報伝達経路の存在を示唆するものであり、博士 (理学) の学位論文として十分価値のあるものと認める。