The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	上皮成長因子による細胞内カルシウム応答の1分子解析
Author(s)	上村, 武
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45919
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【145】

氏　　名	上村　武（うえむら　たけし）
博士の専攻分野の名称	博　士（工　学）
学　位　記　番　号	第　１９５９４　号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 基礎工学研究科システム人間系専攻
学　位　論　文　名	**上皮成長因子による細胞内カルシウム応答の１分子解析**
論文審査委員	（主査） 教　授　柳田　敏雄 （副査） 教　授　若林　克三　　教　授　山本　亘彦

論文内容の要旨

細胞の情報伝達に関わる分子が次々と明らかにされている現在、細胞情報伝達系における入出力関係を定量的に知ることは、細胞における情報伝達機構を理解する上で次に目指すべき重要な目標の一つである。本研究では、上皮成長因子（epidemal growth factor：EGF）が引き起こす細胞内カルシウム応答について、細胞膜に結合した EGF の分子数を入力、それによって引き起こされたカルシウム応答を出力として、その入出力関係を同一の細胞で測定した。

その結果、細胞膜に発現している EGF 受容体（EGF receptor：EGFR）の分子数（50000）と比較してごく少数の EGF 分子（300）によってカルシウム応答が引き起こされることが明らかになった。この結果は、EGF による情報伝達が高感度であり、かつ、対応できる入力量が広範囲に及ぶことを示唆している。EGF 分子の細胞への結合数とカルシウム応答を起こす細胞の割合の関係を表す曲線がシグモイド型であったことから、EGF によるカルシウム応答には過剰応答性があることが分かった。また、カルシウム応答は EGF と結合した多量体 EGFR によって引き起こされていた。細胞膜に発現している EGFR の一部は predimer や precluster の状態にあることが知られているが、これらの EGFR は単量体の EGFR と比較して EGF との結合速度が速かった。

従って、細胞に EGF が与えられたとき、多くの EGF 分子は単量体 EGFR よりも predimer や precluster にまず結合し、これらの EGFR が下流の分子に情報を伝達することによって、カルシウム応答が引き起こされていると考えられる。また、このような情報伝達過程が EGF によるカルシウム応答に過剰応答性をもたらす原因の一つとなっているものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

細胞の情報伝達に関わる分子が次々と明らかにされている現在、細胞情報伝達系における入出力関係を定量的に知ることは、細胞における情報伝達機構を理解する上で次に目指すべき重要な目標の一つである。本論文は、上皮成長因子（epidermal growth factor：EGF）が引き起こす細胞内カルシウム応答について、細胞膜に結合した EGF の分子数を入力、それによって引き起こされたカルシウム応答を出力として、その入出力関係を同一の細胞で測定した結果をまとめたものである。

この実験を行うために、審査対象者は新しい光学系を開発した。この光学系により、細胞に結合したすべての蛍光分子を1分子レベルで観察することが初めて可能になった。蛍光標識した EGF 分子を用いた実験の結果、細胞膜に発現している EGF 受容体（EGF receptor：EGFR）の分子数（50000）と比較してごく少数の EGF 分子（300）によってカルシウム応答が引き起こされることが明らかになった。この結果は、EGF に関する情報伝達系が非常に高感度であることを示唆している。また、カルシウム応答は EGF と結合した多量体 EGFR によって引き起こされていた。細胞膜に発現している EGFR の一部は多量体の状態にあることが知られているが、これらの EGFR は単量体の EGFR と比較して EGF との結合速度が速かった。従って、細胞に EGF が与えられたとき、多くの EGF 分子は単量体 EGFR よりも多量体 EGFR にまず結合し、これらの EGFR が下流の分子に情報を伝達することによって、カルシウム応答が引き起こされていると考えられる。これらの結果は1分子観察技術を用いることで初めて得られたものである。

以上のように、従来の研究とは異なる新しい方向から細胞の情報伝達機構に迫った本研究が、細胞情報伝達機構に関する研究の発展に大きく貢献することは明白である。従って、本論文は博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。