






Title	COPA and SLC4A4 are required for cellular entry of arginine-rich peptides(Review_審査要旨)
Author(s)	圓谷, 智之
Citation	
Issue Date	2014-02-28
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/29019
Rights	

(別紙様式第 7 号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	圓谷 智之
論文審査委員	審査日	平成 26 年 1 月 29 日	
	主査教授	高山 千利	
	副査教授	田中 勇悦	
	副査教授	益崎 裕章	
(論文題目)			
COPA and SLC4A4 are required for cellular entry of arginine-rich peptides (アルギニンリッチペプチドの細胞内侵入には COPA および SLC4A4 が必要とされる)			
(論文審査結果の要旨)			
上記論文に関して、研究にいたる背景と目的、研究内容、および研究成果の意義と学術的水準について慎重に検討し、以下のような審査結果を得た。			
1. 研究の背景と目的			
細胞膜を通過できない巨大分子や親水性物質を細胞内に導入する方法として、細胞膜透過性ペプチド(cell-penetrating peptides : CPP)の開発が進められている。しかし、CPP の細胞内侵入の分子機構の多くは不明である。CPP の細胞内侵入の効率を高めるために、侵入に関与する遺伝子の同定と、侵入の分子機構を解明することが必要とされる。本研究はゲノムワイドな siRNA ライブラリーを用いて、カチオン性 CPP の一種である 9-Arginine (9R) の細胞侵入に必要な遺伝子の系統的なスクリーニングと、同定タンパク質の分子メカニズムの検討を行うことを目的とした。			
2. 研究内容			
本研究で行われた実験は以下のとおりである。(1)CPP の細胞内侵入に関与する遺伝子を同定する目的で、HeLa 細胞に 991 種の細胞膜機能関連遺伝子の siRNA を transfection し、遺伝子抑制を行った。72 時間後、FITC-9R を添加し、1 時間後に共焦点顕微鏡にて蛍光強度を確認した。(2) (1)により同定された COPA、SLC4A4 遺伝子に蛍光タンパク質遺伝子を融合し、HeLa 細胞において過剰発現させてその局在を確認した。また、それらの遺伝子が 9R と共局在するか確認した。(3) COPA、SLC4A4 遺伝子が、CPP の一種である Tat protein transduction domain (TAT) の細胞内侵入に関与するかを検討した。その結果、COPA および SLC4A4 を抑制した細胞において、9R および TAT の顕著な取り込みの低下を認めた。また、細胞内に侵入した FITC-9R は、COPA、または SLC4A4 と共局在することを確認した。			
3. 研究成果の意義と学術的水準			
本研究は、従来、詳細な分子機構が不明であった CPP の細胞内侵入において、COPA と			

SLC4A4 が関与しているという新たな知見を示している。COPA は初期エンドソームの成熟に関与すること、SLC4A4 は活発なエンドサイトーシスを行っていることが知られているが、今回の研究結果より CPP はエンドサイトーシス、あるいはマクロピノサイトーシスによって細胞内に侵入することを示唆し、効率よく細胞内に導入される CPP を開発する上での新たな足がかりとなる可能性を示したことで本論文は学術的に意義深く国際的にも評価される論文である。

以上により、本論文は学位授与に十分値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
 - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。