琉球大学学術リポジトリ

ゴナドトロピン放出ホルモン受容体刺激後のシグナル伝達におけるPyk2の役割

メタデータ	言語:
	出版者: 琉球大学
	公開日: 2021-06-18
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: Okitsu, Shiho, 澳津, 志帆
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/48587

令和　3年　2月　16日

（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	澳津　志帆
論文審査委員	審査日　令和　3年　2月　16日		
	主査教授　前谷研一　印		
	副査教授　加藤部謙二郎　印		
	副査教授　岸本英博　印		

（論文題目）

Role of Pyk2 in signal transduction after gonadotropin-releasing hormone receptor stimulation
(ゴナドトロピン放出ホルモン受容体刺激後のシグナル伝達における Pyk2 の役割)

（論文審査結果の要旨）

上記論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、成果の意義、学術的水準につき慎重に審査し、以下の結果を得た。

1. 研究の背景と目的

ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) は FAK 類縁キナーゼ Pyk2 を介して ERK1/2 を活性化するが、そのシグナル伝達経路の解明が待たれる。著者らは、視床下部神経細胞株 GT1-7 の GnRH によるオートクライン ERK 活性化をモデルに解析しており、PKD1、CaMKII の下流で Src 類縁キナーゼ Fyn が関与する Pyk2 活性化機構を解明し報告した。興味深いことに、Src によりリン酸化された Pyk2 Tyr881 に Grb2/Sos が結合し Ras/Raf/MEK/ERK 系を活性化することが HEK293 細胞系で報告されている。一方、別の ERK 活性化経路として、活性化 Pyk2 が細胞表面でヘパリン結合型 EGF 前駆体 proHB-EGF の切断を引き起こし、トランス活性化された EGFR により Ras 以下が活性化されるとの報告もある。本研究において、著者らはこれらの経路について検証した。

2. 研究内容

GnRH 刺激 5 分後に ERK 活性化ピークと Pyk2/Grb2 結合 (Tyr881 依存性共沈) が引き起こされたが、Grb2 の siRNA や Ras、Raf の阻害薬により ERK 活性化が抑制された。この時点で EGFR 活性化は無く、EGFR 阻害剤も影響しないことから、GT1-7 においては Pyk2/Grb2/Sos/Ras/Raf/MEK 経路が GnRH 刺激による ERK 活性化の中心的経路と考えられた。

EGFR トランス活性化経路については、アルカリホスファターゼ融合 proHB-EGF を GT1-7 に発現させた実験により、Pyk2 により活性化された ERK がその切断に必要であることが示唆された。

3. 意義と水準

本研究は、GT1-7 細胞における詳細な解析により GnRH による Pyk2/Grb2 結合を介した ERK 活性化の中心的経路を同定すると共に、EGFR トランス活性化という異なる経路の存在もあらためて示した。

研究成果は神経細胞における GnRH の生理機能の全容解明の端緒となる国際的に高い水準の知見であり、本論文は学位授与に十分値すると判断した。

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。

令和　3年　2月　16日

(別紙様式第８号)

最　終　試　験　結　果　の　要　旨

報告番号	＊課程博第　　号	氏名	澳津　志帆
論文審査委員	審査日　令和　3年　2月　16日		
	主査教授　荊谷研一　印		
	副査教授　加留部謙之輔　印		
	副査教授　岸本英博　印		

（最終試験結果の要旨）

Role of Pyk2 in signal transduction after gonadotropin-releasing hormone receptor stimulation
(ゴナドトロピン放出ホルモン受容体刺激後のシグナル伝達における Pyk2 の役割)

最終試験は口頭による公開討論によって行い、以下の点を確認した。

1)　研究の内容、意義についてよく把握していること
2)　研究の目的と方法について十分理解し、熟知していること
3)　研究結果について正しく理解していること
4)　関連する内外の研究をよく把握していること
5)　研究成果の展望について確かな見解を有していること

これらに関連する質問に対して十分な回答が得られたため、本学大学院博士課程を修了することに値すると判断し、よって、最終試験判定は合格とした。

備　考　1　用紙の規格は、Ａ４とし縦にして左横書とすること。
　　2　＊印は記入しないこと。