

IRBIT ファミリーによる Cl⁻/HCO₃⁻-交換体 AE2 の活性制御

薬学専攻 薬物治療学研究室 伊藤 諒

【論文内容の要旨】

申請者は、IP3 受容体結合タンパク質である IRBIT に結合する新規タンパク質として塩素イオンチャネルの一つである AE2 を TOF-MASS 解析により同定した。AE2 が有する塩素イオン交換活性は、IRBIT を欠損させても変化が認められなかったが、IRBIT ファミリー分子の L-IRBIT 欠損により抑制されることを見出した。

興味深いことに IRBIT ファミリーである IRBIT と L-IRBIT を共に欠損させると AE2 活性が上昇するという結果が得られた。申請者は、IRBIT ファミリー間における機能の相違についてさらに詳細に検討したところ、IRBIT は特異的に AE2 のライソソーム依存的分解を促進していることを見出した。これまでの IRBIT ファミリーに関する様々な知見より、IRBIT ファミリーは複合体を形成することが見出されていることから、申請者は IRBIT ホモ複合体が AE2 に結合すると AE2 活性が抑制されるが、複合体内で L-IRBIT が IRBIT に置換されることにより、IRBIT による AE2 活性抑制が解除されるという新たな IRBIT による AE2 抑制機構を明らかにしている。

【審査結果の要旨】

塩素イオンチャネル活性を介して細胞のボリュームや細胞遊走能に関与する AE2 はがん細胞の転移にも関わることから、IRBIT ファミリーによる新たな AE2 活性制御機構の解明は、将来の抗がん剤開発の礎になる。したがって IRBIT ファミリーの新たな機能を明らかにした申請者は、博士学位取得に十分な資格を有している。さらに学位論文の題材を基にした主論文が査読のある英文雑誌に採択されているので、学位審査に合格とする。

令和 3 年 9 月

(主査) 伊東 進

(副査) 宇都口 直樹

(副査) 渡邊 泰男