



Title	Study on Epithelial Defense against Cancer ( EDAC) for Elimination of RasV12-transformed Cells from Epithelia [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	八子, 優太
Citation	北海道大学. 博士(理学) 甲第12786号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/65473">http://hdl.handle.net/2115/65473</a>
Rights(URL)	<a href="http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/">http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Yuta_Yako_abstract.pdf (論文内容の要旨)



[Instructions for use](#)

## 学位論文内容の要旨

総合化学専攻                      博士（理学）                      氏名    八子    優太

### 学 位 論 文 題 名

#### Study on Epithelial Defense against Cancer (EDAC) for Elimination of RasV12-transformed Cells from Epithelia (Ras 変異細胞排除における EDAC メカニズムに関する研究)

ヒトのがんの 80%以上は上皮由来であり、その多くはがん遺伝子、がん抑制遺伝子に多段階で変異が蓄積することにより生じる。これまでのがん研究において、がんの超初期段階で新たに生じた変異細胞と周囲の正常上皮細胞の境界で起こる現象についてはほとんど明らかになっていなかった。我々の研究室では独自に樹立した培養細胞系を用いて、Ras 変異細胞や Src 変異細胞が正常上皮細胞より生じた際に、変異細胞が正常上皮細胞層から”Apical Extrusion”により排除されることを明らかにした。さらに、この現象は周囲の正常細胞でアクチン結合タンパク質である Filamin が変異細胞側へ集積することが重要であることを明らかにし、この Filamin 集積を中心とした、既存の免疫システムによらない上皮細胞の抗腫瘍能を EDAC (Epithelial Defense against Cancer) と名付けた。しかし、EDAC プロセスについては、その分子メカニズムに関して不明な部分が多く残っている。そこで本研究では、Ras 変異細胞に隣接する正常細胞に焦点をあて、隣接正常細胞で特異的に機能するタンパク質を同定し、その機能解析を行うことで Ras 変異細胞排除における EDAC メカニズムの更なる解明に取り組んだ。

本学位論文は全 5 章で構成されている。第 1 章では本研究に関する総括的な序論と研究背景および目的を記述している。

第 2 章では、脂質メディエーターであるスフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) とその受容体 S1PR2 による S1P-S1PR2 経路の EDAC への関与を検討した。S1PR2 の阻害剤および発現抑制細胞により、Ras 変異細胞排除には隣接正常細胞における S1PR2 が重要であることを見出した。また、内在性の S1P ではなく外因性の S1P が Ras 変異細胞排除に重要であることを見出した。FRET によるタンパク質相互作用解析により、変異細胞に隣接する正常細胞で働く S1P-S1PR2 経路は、Rho による Rho キナーゼの活性化を生じさせることを明らかにした。さらに、隣接正常細胞における Rho-Rho キナーゼの下流で変異細胞側への Filamin 集積が促進し、Ras 変異細胞の排除を引き起こすことを示した。これらの結果は、S1P-S1PR2 が EDAC における重要な制御経路であり、がんの初期段階で生じる細胞競合は 内在性因子のみならず外環境によりもたらされる因子の影響を受けることを示唆している。

第 3 章では、EDAC プロセスにおける分泌型メタロプロテアーゼ ADAMDEC1 の関与を検討した。正常上皮細胞と変異細胞の境界で特異的に増加する分泌タンパク質を安定同位

