



Title	口腔扁平上皮がん細胞におけるELAVL2 の発現 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	畑中, 知之
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第12167号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/62223
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Tomoyuki_Hatanaka_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏 名 畑中知之

審査担当者 主査 教授 鄭 漢忠
副査 教授 北川善政
副査 准教授 安田元昭

学位論文題名

口腔扁平上皮がん細胞における ELAVL2 の発現

審査は、審査担当者全員出席のもと、はじめに申請者より提出論文の概要の説明が行われ、審査担当者が提出論文の内容および関連した学問分野について口頭により試問する形で行われた。審査を行った論文の概要は以下の通りである。

一群の転写因子やサイトカインの mRNA の 3' 非翻訳領域（UTR）には AU-rich element（ARE）と呼ばれる配列が存在し、これらの mRNA（ARE mRNA）の半減期は極端に短い。ELAVL1 は ARE mRNA を特異的に安定化させ、その細胞質局在が悪性腫瘍症例の予後と関連することが報告されている。今回、神経特異的に発現するとされる ELAVL2 に注目し、口腔扁平上皮がんの分化度との関連性を検討した。

Real Time PCR 法により、低分化型口腔扁平上皮がん細胞株 SAS の ELAVL2 mRNA 発現量は高分化型口腔扁平上皮がん細胞株 HSC2 に比較して圧倒的に高いことが示された。HSC2 では ELAVL1 が核局在性を示したが、SAS では細胞質への移行がみられた。免疫沈降法により細胞質中の ELAVL1 が ELAVL2 と結合していることが確認された。さらに、ELAVL2 を強制発現した HSC2 ELAVL2 では、ARE 配列を有する遺伝子の発現亢進が認められ、中でも幹細胞性の制御に関わり 3' UTR に ARE を有する Lin28B は ELAVL2 の強制発現により発現が上昇していた。ヌードマウスに移植した HSC2 ELAVL2 では、角化傾向の低い腫瘍胞巣が多数認められ、ELAVL2 が口腔扁平上皮癌の分化に大きな役割を果たしている可能性が示唆された。

論文審査にあたっては、申請者による学位論文要旨についての説明後、担当者により研究内容および関連事項についての質問を行った。主な質問事項は、1）

ARE mRNA を分解する代表的な物質は何か？ 2) 実験に使用した腫瘍株の生物学的特徴の違い、選択の基準は？ 3) ELAVL1, ELAVL2 の構造の差異？ 4) 一般に正常細胞とがん細胞とで、ELAVL1 の核外輸送システムはどうなっているのか？ 5) ELAVL1/ ELAVL2 複合体の標的因子として、どのような発想の元に Lin28B を選択したのか？ 6) ELAVL1, ELAVL2 の細胞質、核内への輸送システムはどのようになっていることが想定されるか？ 7) ELAVL2 をブロックする agent としてどのようなものが想定されるか？

等であった。これらの質問に対して申請者から適切かつ明快な回答および説明が得られ、研究の立案と遂行ならびに結果の収集とその評価について、申請者が十分な能力を有していることが確認された。

本研究結果は神経特異的に発現するとされる ELAVL2 が口腔扁平上皮癌の分化に大きな役割を果たしている可能性をはじめて示唆したものとして意義深いものであることが高く評価された。申請者は、関連分野にも幅広い学識を有し発展的研究にも意欲的であり、今後の研究についての将来性も期待される。本研究結果より ELAVL2 が口腔扁平上皮がん制御、がん幹細胞制御における新たな治療標的であることも予想され、博士（歯学）の学位に値するものと認められた。