HOKKAIDO UNIVERSITY

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
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第12786号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65473
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yuta_Yako_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（理学）　氏名　八子 優太

審査担当者
主査　教授　村上 洋太
副査　教授　藤田 恭之
副査　教授　髙岡 晃教
副査　教授　髙木 睦
副査　教授　佐田 和己

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　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体標識によるタンパク質の定量的比較解析（SILAC）法により調べた結果、Ras 変異細胞と正常細胞の混合培養条件下で最も増加する分泌タンパク質として ADAMDEC1 が同定された。定量的 PCR 解析より ADAMDEC1 は mRNA レベルで増加しており、その変化は変異細胞に隣接する正常細胞側で生じていることを明らかにした。また、正常細胞内で ADAMDEC1 の発現抑制は Ras 変異細胞に隣接する正常細胞における Filamin 集積を抑制し、変異細胞排除を負に制御することより、ADAMDEC1 が変異細胞排除を正に制御することが示された。さらに、ADAMDEC1 のメタロプロテアーゼ活性はこのプロセスには影響を及ぼさないことを見出した。これらの結果は、ADAMDEC1 が変異細胞の周囲の正常細胞で発現上昇し、変異細胞排除を促進する新たな EDAC 制御因子であることを示している。
第４章では、EDAC プロセスにおけるシクロオキシゲナーゼ２（COX-2） の関与を検討した。変異細胞に隣接する正常細胞で発現増加するタンパク質をマイクロアレイ解析により調べた結果、最も発現増加しているタンパク質として COX-2 を見出した。 COX-2 は炎症時に発現誘導されるアラキドン酸代謝酵素であり、その下流で合成される PGE2 は血管拡張や発痛等に関与し炎症反応を促進させる。更なる詳細な解析の結果、COX-2 の細胞非自律的な発現増加は MAPK、PI3K 経路の活性化に依存するが、COX-2 の主要な転写制御因子である NF-κ B には依存しないことが示された。また、COX-2 は PGE2 生産を促進し、PGE2 の増加は隣接正常細胞において変異細胞側への Filamin 集積、およびその結果としての Ras 変異細胞の排除を抑制することを明らかにした。これらの結果は COX-2 が変異細胞の周囲の正常細胞で発現上昇し、変異細胞排除を抑制する新たな EDAC 制御因子であることを示している。また、がんの超初期段階において新たに生じた変異細胞は、周囲の正常細胞に影響を及ぼすことで自身の排除を抑制する働きを持つことを示唆している。
第５章では、本論文の結論を記述している。
以上の結果より、本研究を通じてがんの超初期段階で変異細胞の排除を引きおこす EDAC プロセスに関して、（１）外因性 S1P を通じて、変異細胞に隣接する正常細胞は S1P-S1PR2 経路を活性化し

変異細胞排除を促進すること、（２）正常細胞は変異細胞に隣接することで ADAMDEC1 を発現増加させ、EDAC プロセスを活性化すること、（３）変異細胞は隣接正常細胞において COX-2 の発現増加を生じさせ、EDAC プロセスを抑制することを明らかにした。本研究はがんの初期段階で生じる変異細胞が排除される過程では、周囲の正常細胞による働きが重要であり、正の制御因子と負の制御因子のバランスの結果として変異細胞の運命が決定することを示唆している。すなわち、これら EDAC 制御因子を調節し、変異細胞排除を促進することにより、がんを初期段階で治療しうる可能性を示している。
よって、著者は北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。