



Title	Plectin is a novel regulator for apical extrusion of RasV12-transformed cells [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	艾力江, 卡德尔
Description	配架番号 : 2275
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12534号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65881
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Ailijiang_Kadeer_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（医 学） 氏 名 艾力江 卡德尔
Ailijiang Kadeer

主査 教授 野口昌幸
審査担当者 副査 教授 佐邊 壽孝
副査 教授 田中伸哉
副査 教授 松野吉宏

学 位 論 文 題 名

Plectin is a novel regulator for apical extrusion of RasV12-transformed cells

（プレクチンはRas変異細胞の頂端側への逸脱に関わる新規制御因子である）

本研究は正常上皮層に新たに生じた変異細胞は、正常上皮細胞に認識され、体外に排出される方向(管腔側)へ積極的に押し出される。このように正常細胞は変異細胞を排除するという、細胞競合現象があることが分かってきている。しかしながら、この細胞競合現象に関する分子メカニズムについては、不明な点が多く残っている。学位論文である本研究課題では、多彩な機能を担う細胞骨格クロスリンカータンパク質である plectin に注目することで、変異細胞の排除機構の一端を明らかにすることを目的に行われた。その結果、正常細胞に囲まれた変異細胞の中で、plectin は、tubulin および EPLIN と相互に安定性を仲介することで、変異細胞内で集積していることを見出した。さらに、この相互依存的な plectin-tubulin-EPLIN の集積が、細胞競合現象を制御することが分かっている既知のシグナル分子 PKA の活性化の上流に位置することを示した。最終的に、正常-変異細胞の共培養条件下で、plectin-tubulin-EPLIN の相互安定化を介した集積が、変異細胞内において促進されることによって、変異細胞内の細胞競合シグナルの亢進および管腔側への逸脱が誘起される。本研究において明らかにされたがんの基となる変異細胞を排除する細胞競合現象は、がんに対する正常上皮細胞の免疫系を介さない防御機構と考えられている。そのため、本研究で同定された分子群の集積を促進する薬剤は、変異細胞の除去を促進する新たな抗がん剤となる可能性を内包しており、がんの予防的治療法の確立および医学の発展に新たな道を切り拓くことが期待される。

この発表は学位審査では全体に研究の内容も発表も含めてレベルの高いものであるとの審査員からの評価であった。この発表の後で審査員から以下のような質問があり以下のような返答や討

議がなされた。

佐邊 壽孝教授より RAS の種類 (HRAS, K-RAS) による EDAC の違いはあるのか? (何種類かの RAS に対する検討はこれまではこれについては検討していないので今後の課題である) 実験のモデルとして提示したスライドでは転移と異なり、転移はごく早期に起きることもあるが、どう考えるか? (そのような現象自体を実験的には検討していなかったなので今後検討課題である) epical extrusion の実験を始めたきっかけとしてとらえられた最初の現象は何か? (教室で行われた実験データに基づいたものである) 実験のデザインとしての大きな構造と小さな問題をわかりやすく発表するともっと良い。Fig4 の MDCK の有無によるタンパク量の変化はどのような理由かの説明が必要ではないかなどのコメントがありこれに関しては修正が必要と判断した。

田中伸哉教授より一番初めの EDAC を引き起こすシグナルは何であるか? EDAC の過程で Plectin や Eplin などの発現は減少するのか? (経過での変化は詳しく見ていないのが必要な検討であり今後の検討課題である) Plectin は細胞の端の方にあるが claudin など他の分子で関係しているものはあるのか? (いくつか教室で同定した分子がある) Plectin の発現の転写を制御しているものは何であるのか? (文献的にも、また自身の実験的には行っていないので今後検討したい)。

松野吉宏教授より plectin と他の同定した因子は直接結合しているのか? (生化学的にそして免疫組織学的にいくつかの実験で結合していることを証明してある) Plectin とともに同定して Eplin やその他の因子は tyrosine リン酸化されるのか (可能性のあるいくつかの分子がきょうしつでの研究により見つっている)。この実験で提示した EDAC がモデルとされる人の癌はあるのか? (明らかなものは文献的には報告がないので検討課題である)

野口教授から、初めに anti-tyrosine で IP をした rationale は何であるか? スクリーニングに使った anti-tyrosine で IP をしたゲルを anti-tyrosine で blot したらどうなるのか? (実験としてはおこなっていないので、今後の検討課題である) 実験系に MDCK を使った理由は何であるか? (教室で細胞株を作っていたので使用した) この実験のモデルを 3D 培養をした時には EDAC は起きるのか? Acetyl 化やリン酸化などの修飾の時間的な経緯と刺激依存性などはいかがか? 先行研究で Src による実験系で同定した Filamin や vimentin などとの関係はどうであるか? EDAC の過程での tyrosin での免染はどんな感じに染まるのかなどの質問があった。(これらは実験的には行っていないので、今後の検討していく課題である)

全体に研究の内容も発表も含めてレベルの高いものであるとの審査員からの評価であった。全体には良く練られた研究であり、また理解しやすい発表であり、質疑に関しては、一部返答できないものもあり、また今後検討しなくてはならないものもあったが、多くの質疑に対しても文献や自分の実験、教室で行われた実験結果などを引用して適切に対応した。以上より副査、主査ともに学位を授与するに十分な資格があると判定した。ただし、Fig4 の MDCK の有無によるタンパク量の変化はどのような理由かの説明が必要ではないかなどのコメントがありこれに関しては修正が必要と判断した。