



Title	正常上皮細胞と変異細胞間の相互作用に関与する分子探索の研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	林, 隆史
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第13363号
Issue Date	2018-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/71815
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Takashi_HAYASHI_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（理学） 氏名 林 隆史

審査担当者	主査	教授	村上 洋太
	副査	教授	高木 睦
	副査	教授	佐田 和己
	副査	教授	藤田 恭之

学 位 論 文 題 名

正常上皮細胞と変異細胞間の相互作用に関する分子探索の研究

近年、がんに対する新たな知見の 1 つとして「細胞競合現象」が注目されている。がんの極初期段階を模倣するため、正常上皮細胞層内にごく少数の変異細胞（がん遺伝子 Ras の恒常活性化型タンパク質 RasV12 の過剰発現細胞など）を生じさせると、変異細胞が正常細胞に囲まれたときにのみ、変異細胞が細胞層の頂端側へ排除されることが知られている (Hogan, et al., 2009)。この排除現象は正常上皮細胞層に備えられた「変異に対する防御機構」であると提唱されている。しかし、その分子メカニズムの詳細については、まだ明らかになっていない。本学位論文では、変異細胞に隣接した正常上皮細胞に生じる細胞非自律的な変化についての解析結果を記述している。

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、定量的質量分析法 SILAC を用いたスクリーニングによって、正常細胞と変異細胞の共培養条件下でリン酸化が亢進するタンパク質の同定結果について記載している。その結果、AHNAK2 のリン酸化が顕著に更新していることが明らかとなった。

第 3 章では、SILAC 分析による分泌タンパク質の探索結果について記述している。スクリーニングの結果、正常細胞と Ras 変異細胞あるいは Src 変異細胞との共培養条件下で ADAMDEC1 の発現が正常細胞側で上昇していることが示された。さらに、ADAMDEC1 の上流および下流で機能している分子群についての解析結果についても詳細な検討が行われている。

第 4 章では、混合培養に適した新規分子解析法の検討を行った。Lyr および DDC をそれぞれ正常細胞と変異細胞に発現させて、新規 SILAC 法の開発に取り組んだ。それぞれの細胞からリジンが分泌されることにより、プロトコルの修正を要することが分かった。

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、正常細胞と変異細胞間の細胞競合に関する AHNAK2 と ADAMDEC1 の 2 つの新規制御タンパク質を同定することに成功している。特に、分泌タンパク質が細胞競合に関与するという知見は、哺乳類の実験系においては世界で初めてのものであり、学術的意義も高いと評価することができる。

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。