



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	正常上皮細胞層からの変異細胞の逸脱を制御するミオシン-II-スペクトリン複合体の役割の解明〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	高城, 幹太
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第13394号
Issue Date	2018-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/72359
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Mikio_TAKAGI_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 高城 幹太

審査担当者	主査	教授	村上 洋太
	副査	教授	高木 睦
	副査	教授	藤田 恭之
	副査	教授	石森 浩一郎

学 位 論 文 題 名

正常上皮細胞層からの変異細胞の逸脱を制御するミオシン-II-スペクトリン複合体の役割の解明

近年の研究では、がん発生の初期段階において、がん原遺伝子である Src もしくは Ras が変異した細胞が、正常上皮細胞層の管腔側へとしばしば逸脱し、排除されることが判明している (Apical extrusion)。この現象は、正常細胞と変異細胞の間に生じる細胞競合現象の一つである。細胞競合現象に関する最近の研究では、様々の細胞骨格タンパク質が、変異細胞の Apical extrusion に対して重要な役割を果たすことが報告されている。また近年、細胞移動や分裂に重要な働きを及ぼす主要な細胞骨格タンパク質であるミオシン-II が、変異細胞の Apical extrusion に対して重要な役割を担うことが明らかとなっている。しかし、変異細胞内のミオシン-II が、Apical extrusion に対してどのような働きをするのか、未だ明らかとなっていない。本研究では、イヌ腎尿細管上皮細胞由来である MDCK 細胞を用いて、1) 正常細胞に囲まれた変異細胞におけるミオシン-II が変異細胞の正常上皮細胞層からの逸脱に対する作用を明らかにすること 2) 正常細胞と変異細胞の混合培養条件下において、ミオシン-II と結合するタンパク質の探索及び同定を目的とした。

本論文は全 5 章から構成されている。第 1 章では、本研究における序論、第 2 章では本研究での実験手法について述べている。

第 3 章では、MDCK 正常上皮細胞に囲まれた MDCK-Src 変異細胞内において、非筋肉型ミオシン-II の重鎖である NMHC-IIA (Non-muscle myosin heavy chain-IIA) の発現が強く集積すること、また、Src 変異細胞における NMHC-IIA の発現を抑制させると、Src 変異細胞の Apical extrusion の効率が低下することが分かった。

第 4 章では、正常細胞と Src 変異細胞の混合培養条件下において、NMHC-IIA と結合するタンパク質の解析をおこない、スペクトリンを同定した。スペクトリンの β 鎖である β -spectrin は、正常細胞に囲まれた Src 変異細胞において、Src 変異細胞の単独培養時よりも強く集積されることが示された。この集積は変異細胞の Apical extrusion に必要であること、Src 変異細胞における β -spectrin の集積は、NMHC-IIA の下流で制御されることが明らかとなった。

第 5 章では、本研究の総括及び今後の課題について述べている。

本研究を通じて、MDCK 正常上皮細胞層に囲まれた Src 変異上皮細胞において、ミオシン-II 及びスペクトリンが細胞非自律的に集積し、正常上皮細胞に囲まれた Src 変異細胞の Apical extrusion に対して重要な役割を担うことが示された。また、変異細胞におけるスペクトリンの集積がミオシン-II の下流で制御されることも示された。本研究を通じて得られた知見が、正常上皮細胞に囲まれた変異細胞の Apical extrusion の分子メカニズムのより詳細な解明に繋がると考えられ、学術的意義も高い。

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があるものと認める。