



Title	皮膚有棘細胞癌におけるミトコンドリア分裂関連分子Drp1の機能に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	北村, 真也
Description	配架番号 : 2520
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14056号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78284
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shinya_Kitamura_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 北 村 真 也

	主査	教授	近 藤 亨
審査担当者	副査	教授	田 中 伸 哉
	副査	教授	久 住 一 郎
	副査	准教授	北 村 秀 光

学 位 論 文 題 名

皮膚有棘細胞癌におけるミトコンドリア分裂関連分子 Drp1 の機能に関する研究
(Studies on the function of Drp1 in cutaneous squamous cell carcinoma)

本学位論文は、高齢化の進む本邦で発生数が増加している有棘細胞癌について、近年悪性腫瘍の機能に重要な働きが報告されているミトコンドリアタンパク質 Drp1 の機能について、試験管内試験と担がんマウス試験を用いて解析したものである。研究手法は、基本的な分子細胞生物学実験、蛍光顕微鏡観察、免疫組織化学実験的、担がんマウスを用いた治療実験と多岐にわたる。

審査にあたり、まず副査の田中伸哉教授から学位論文と発表内容が異なるため、学位論文に記載のない発表部分を追記する必要があると指摘があり、申請者は発表内容に即した修正を行うと回答した。次に、本研究で Drp1 に着目した経緯についての質問があり、申請者は Drp1 が最近他癌種で研究されていることが理由であると回答した。Western blotting の結果から Drp1 が Erk のリン酸化を引き起こしている可能性は考えられないかと質問があり、申請者は負のフィードバックの可能性があり今後の研究課題であると回答した。また、A431/DJM1 細胞の由来を記載する必要があるとの指摘に対して、申請者は確認後修正すると回答した。

副査の久住一郎教授からは、皮膚ガンが年々増えている原因についての質問があり、申請者は高齢化と紫外線の影響が大きいと回答した。次に、Drp1 阻害薬は臨床応用可能であるかの質問に対して、申請者は Drp1 が正常細胞の増殖等に必須ではないため、有効な治療薬になる可能性があると回答した。また、Drp1 阻害剤が他癌種に使われているかの質問に対して、申請者は現在までに報告はないと回答した。

副査の北村秀光准教授からは、Drp1 発現制御機構についての質問があり、申請者は詳しいメカニズムは不明であり、検討は行っていないと回答した。また、DNA のメチル化を含む epigenetic 転写制御についての質問があり、申請者は現在までに報告はないと回答した。次に、Drp1 阻害剤が有棘細胞癌の転移や EMT を抑制するののかについての質問に対して、申請者は Drp1 阻害剤が遊走能と増殖能を抑制したため検討していないと回答した。In vivo モデルでの副作用についての質問に対して、申請者は明らかな影響は見られなかったと回答した。

最後に主査の近藤亨教授からミトコンドリアの分裂抑制がどのように細胞分裂に働いているのかと質問があり、申請者はメカニズムは解明されておらず今後の研究課題であると回答した。次に、Erk が直接 Drp1 をリン酸化するのかについて質問があり、申請者は未検討であると回答した。また、他のミトコンドリア分裂阻害剤が Drp1 阻害剤同様に有棘細胞癌細胞の分裂阻害や細胞死を誘導するのかの質問に対して、申請者は今後検討したいと回答した。また、融合ミトコンドリアと分裂ミトコンドリアでの ATP 産生量とその他の機能の違いについての質問に対して、申請者は重要な実験であり今後検討したいと回答した。Drp1 ノックアウトマウスを用いた長期 UVB 照射実験で腫瘍形成が促進された結果は今回の発見と逆の結果になっている理由についての質問に対して、申請者は現在不明であり、今後詳細な検討を進めていくと回答した。

全ての質問に対して申請者は文献的知見と実験結果をもって適切に回答した。また本研究で解明した研究成果の意義、今後解明すべき点を明確に理解し、次段階の研究指針や応用の方向性も十分把握していた。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し大学院過程における研鑽や取得単位なども併せて申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。