



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study on the Effect of Sequential Oncogenic Mutations on Cell Competition [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	小橋, 功紀
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第14689号
Issue Date	2021-09-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83110
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KOHASHI_Koki_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 小橋 功紀

	主査	教授	村上 洋太	
	副査	教授	坂口 和靖	
審査担当者	副査	特任教授	高木 睦	
	副査	教授	石森 浩一郎	
	副査	教授	藤田 恭之	(京都大学大学院医学研究科)

学位論文題名

Study on the Effect of Sequential Oncogenic Mutations on Cell Competition
(多段階発がんにおける細胞競合の関与の研究)

正常上皮層中の細胞にがん原性の変異が生じた時に、新たに生じた変異細胞と周囲の正常細胞の間で互いに生存を争う細胞競合という現象が生じ、その結果、変異細胞が上皮細胞層から排除されることがこれまでの研究で明らかにされていた。しかしながら、発がんの過程で、がん原性変異が複数蓄積したときに細胞競合現象がどの様に生じるかについては分かっていなかった。本研究では、他のがん変異がすでに生じている上皮細胞層中に Ras 変異を誘導した時に起こる現象を詳細に解析し、多段階発がんにおける変異の蓄積と細胞競合の関係について検討している。

本学位論文は全 3 章から構成されている。

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述べている。

第 2 章では、ヒトの複数のがんで Ras と同時に変異が認められるがん抑制遺伝子 Scribble に着目し、Scribble 変異細胞層中に Ras 変異を誘導した際の Ras 変異細胞の挙動について検討した。すると、Scribble 変異細胞層中の 1 つの細胞に Ras 変異が入ると、正常細胞層中で見られるような Ras 変異細胞の排除が有意に抑制され、基底側へ突起を伸ばす様子が観察された。さらに、この Scribble/Ras 二重変異細胞に隣接する Scribble 変異細胞で細胞死が起こり、Scribble/Ras 二重変異細胞に貪食される現象も観察された。つまり、正常細胞層中では敗者となり細胞層から排除されてしまう Ras 変異細胞が、Scribble 変異細胞層中では周囲を駆逐していく勝者へと変わり得ることが示唆された。さらに分子メカニズムを解析したところ、Scribble/Ras 二重変異細胞におけるミトコンドリア内膜の膜電位の上昇による ROS の産生が細胞競合現象を制御していることが明らかになった。

第三章では、本研究の総括的な結論について述べている。

以上本研究により、変異の蓄積が細胞競合現象の運命に影響を与えることを示した点で新しく、さらに発がんの初期段階だけでなく中期段階においても細胞競合が関与する可能性を世界で初めて示しており、高く評価される。

よって審査員一同は、著者が北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。