



Title	正常上皮細胞とp53変異細胞間に生じる細胞競合を制御する分子メカニズムの研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	渡邊, 裕貴
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第14911号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85281
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	WATANABE_Hirotaka_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 渡邊 裕貴

審査担当者	主査	教授	村上 洋太	(京都大学医学研究科)
	副査	教授	坂口 和靖	
	副査	教授	大利 徹	
	副査	教授	石森 浩一郎	
	副査	教授	藤田 恭之	

学位論文題名

正常上皮細胞と p53 変異細胞間に生じる細胞競合を制御する分子メカニズムの研究

癌抑制タンパク質である p53 は、DNA 損傷や活性酸素種の過剰生産等の様々なストレスに応答して、細胞周期の停止、アポトーシスや DNA 修復などの抗ストレス応答に関与する下流の調節因子の転写を活性化することが知られている。p53 の機能を失うと、損傷した細胞もしくは DNA が不完全に修復された細胞が生存することや増殖亢進を誘引し、最終的には腫瘍が形成される。多段階発がんの過程において、p53 は一般的にがんの中期から後期にかけて変異が頻発することが知られている。しかし、がん化の初期に p53 の変異が蓄積しないのか、このメカニズムに関しては不明である。一方で、近年、がん化の初期段階において、正常細胞が変異細胞を排除するという細胞競合による防御機構の存在が多数報告されている。本研究では、上皮層に p53 変異 (ヒトのがんで好発する p53R175H または p53R273H) が生じた細胞の運命を明らかにし、多段階発がんの遺伝子変異の規則性と細胞競合との関連の解明を目指した。

本学位論文は全 4 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、正常上皮細胞と p53 変異細胞間に生じる細胞競合現象について記述している。培養細胞システム、マウス腸管オルガノイドにおいて、正常細胞に囲まれた p53 変異細胞は細胞死を起こし、基底膜側へ排除されることが分かった。このような細胞死や上皮層からの排除は、p53 変異細胞が単独で存在した時には観察されなかったことから、正常細胞と p53 変異細胞間に生じた細胞競合によるものであることが示された。また阻害剤を用いた実験などによって、p53 変異細胞が起こしていた細胞死がネクロプトーシスによるものであることを明らかにした。これは、細胞非自律的にネクロプトーシスが生じることを初めて報告する結果である。これらの結果より、発がん初期において、細胞競合により p53 変異細胞はネクロプトーシスし、基底膜側へと逸脱することを明らかとした。本現象は培養細胞システム、マウス腸管オルガノイドで共に見られ、普遍的な現象であることが示唆された。

第 3 章では、正常細胞と p53 変異細胞間に生じる細胞競合のより詳細な分子メカニズム、および多段階発がんの遺伝子変異の規則性と細胞競合との関連について記述している。さまざまな阻害剤の効果を検証することで、p53 変異細胞の排除にはミオシンと MMP が関与していることを示した。さらに、タイムラプスイメージングによって、p53 変異細胞に隣接する正常細胞がミオシンを上端側に集積させ、p53 変異細胞を基底膜側へ押し出していることも発見した。さらに、p53 変異と Ras 変異の順番の規則性を検討した結果、正常状態から Ras 変異、p53 変異の順に変異が入った時のみ、細胞競合が生じず、Ras、p53 の 2 つの変異を有する細胞が排除されないことを示した。このことから、細胞競合が、がん化における変異の蓄積の順序の決定に関与している可能性を示唆している。

第 4 章では、本論文の結論を記述している。

以上、本論文の研究では、正常上皮細胞と p53 変異細胞間の細胞競合現象を発見し、その分子メカニズムの一端を明らかにしている。さらに、がん変異の蓄積は細胞競合現象によって制御されている可能性を示した。これらの知見は新規性が高く、学術的意義も大きいと評価することができる。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。