HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	海綿由来タンパク質ThCから視る糖鎖を介したトロンボポエチン受容体活性化機構［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	辺, 浩美
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(水産科学)
Dissertation Number	甲第14761号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/86108
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Hiromi_Watari_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（水産科学）　　氏名：辺 浩美

審査委員	主査　教授	細川　雅史
	副査　教授	酒井　隆一
	副査　教授	澤辺　智雄
	副査　准教授	藤田　雅紀

学 位 論 文 題 目

海綿由来タンパク質 ThC から視る糖鎖を介した
トロンボポエチン受容体活性化機構

トロンボポエチン（TPO）とは血球の“おおもと”である造血幹細胞に作用し、血小板への分化を誘導するサイトカインである。また、TPO は造血幹細胞の維持や増殖にも関与することが知られている。これはすなわち全ての血球の産生に関与しており、最も重要なサイトカインの一つであると言える。先行研究では新しい TPO 受容体アゴニストを見出すことを目的とし、海洋生物抽出物約 900 種類を対象としてスクリーニングを行った。その結果、ミクロネシア連邦チューク島で採取したカイメンから TPO 様活性を示す新規タンパク質トロンボコルチシン（ThC）を見出した。一方で、ThC による TPO 受容体への作用機序は全く不明であり、本研究においてこれを解明することを目的とし実験を行った。

本研究により新たに見出された成果は以下の通りである。

1. ThC のアミノ酸配列をエドマン分解、MALDI-TOFMS、LC-MS/MS を用いて決定し、さらに X 線結晶構造解析を用いて立体構造を決定した
2. ThC はフコース結合性のレクチンであることを見出した
3. ThC による TPO 様活性は、TPO 受容体上の糖鎖（特にフコース）に結合することにより、2 分子の受容体を架橋することで引き起こされる
4. 3．における ThC の TPO 受容体アゴニストとしての作用機序は、ヒト血液ガンの一種である骨髄増殖性腫瘍の原因の 1 つとされている分子シャペロン calreticulin の変異体（CALRmutant）による作用機構として提唱されてきた“TPO 受容体の糖鎖を介した活性化”の存在を立証するものとなった

以上の知見は、血球産生の根幹である TPO 受容体に全く新しい活性化機構が存在することを立証するものである。さらに、ヒト血液ガンでも同様の機構で TPO 受容体を常時活性化している可能性が極めて高く、ThC は今後ガン研究においても有用なツールとなると考えられる。さらに本研究は、海洋天然物化学という分野においても、新しいアッセイ系を用いることやタンパク質成分にも着目することで、全く新しい発見ができることを示した。

よって審査員一同は本研究の申請者が博士（水産科学）の学位を授与される資格のあるものと判定した。