

論文審査の結果の要旨

氏名 市川 研史

本論文は7章からなり、32の図版と70の引用論文を含む。

上皮間葉転換 (Epithelial-Mesenchymal Transition; EMT と略す) は、上皮細胞が間葉細胞へと形態変化する現象である。EMT が誘導された細胞では、細胞接着因子 E-カドヘリンの発現が低下して上皮組織から離脱し、周囲の組織に遊走・浸潤する。EMT は発生や創傷治癒などの正常な生理機能に重要な役割を果たすが、癌細胞の転移性獲得など病理的過程にも関与する。したがって、EMT の制御機構、とくに E-カドヘリンの発現抑制機構、の詳細な解明は、学術的な意義が大きく、またあらたな癌治療薬開発などにも重要である。

本論文の第1章は概要である。第2章は11節よりなる序論で、まず細胞シグナル伝達の一般論より説き起こし、MAP キナーゼ情報伝達経路の概要を解説している。さらに ERK MAP キナーゼと疾病の関係、TGF β による EMT 誘導機構、EMT 誘導時の遺伝子発現制御機構、E-カドヘリン発現制御における転写抑制因子 CtBP の関与、など本論文に関係のある諸分野を概説している。シグナル伝達一般から、より具体的な EMT 制御機構にわたって、バランスよく解説されており、当該分野における基礎知識が十分であることを示している。

第3章 (結果) は、17節よりなる実験結果である。第1節から3において ERK MAPK の新たな基質タンパク質 MCRIP1 の同定とその構造・発現解析をおこない、さらに第4節と5節で ERK による MCRIP1 のリン酸化部位を明らかにした。次に、第6節から9節において、MCRIP1 が転写抑制因子 CtBP に結合しその機能を阻害すること、MCRIP1 が ERK によってリン酸化されると CtBP への結合能を失うこと、などを明らかにした。第10節と11節では MCRIP1 が ZEB1 と CtBP との結合を競合的に阻害することにより、E-カドヘリン遺伝子の発現抑制を阻害することを見出した。これらの機構をもとに、第12節と13節では、ERK による MCRIP1 のリン酸化により MCRIP1 の CtBP への結合が失われるため CtBP が ZEB1 と結合すること、さらにその結果 CtBP が E-カドヘリン遺伝子に結合し、その発現を抑制すること、などを明らかにした。第14節から16節では、MCRIP1 による EMT の制御をさらに詳細に検討している。最後に、第17節で全体がまとめられている。

全般的に実験計画や得られたデータの解釈は緻密であり、最終的なモデルも十分な信頼性がある。MCRIP1によるEMTとE-カドヘリン発現の制御は全く新たな発見であり、それを詳細に解明しているのはきわめて高い学術的意義がある。

第4章(考察)においては、MCRIP1が、本研究で明らかにしたようにEMT誘導を抑制するのみならず、アノイキス(足場接着不全による細胞死)抵抗性獲得の阻害によっても細胞癌化を抑制している可能性を考察している。さらに、解決にいたらなかった問題点として、MCRIP1の発現制御機構、MCRIP1とERKとの結合様式、MCRIP1のリン酸化によるCtBPとの結合阻害機構、などについて簡潔に述べている。

第5章(材料および実験方法)においては、使用された実験方法のうち主要なものを述べている。第6章は謝辞、第7章は参考文献である。

以上述べたように本論文は、ERK MAPKの新たな基質タンパク質MCRIP1が転写抑制因子CtBPに結合することによりEMTを抑制すること、およびERKによるMCRIP1のリン酸化によりEMTの抑制が解除されることを見出し、その分子機構を詳細に解明したきわめて重要な成果であると評価できる。

なお、本論文第2章は、久保田裕二、中村貴紀、Jane S. Weng、富田太一郎、斎藤春雄、武川睦寛との共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験の立案とその実施、データの分析、及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士(理学)の学位を授与できると認める。