

氏名(本籍) 川本 幸寛 (広島県)
学位の種類 博士(歯学)
学位記番号 甲 第302号
学位授与日 2014年3月22日
学位授与の要件 博士の学位論文提出者(学位規程第11条第1項該当者)
学位論文題目 Mucosa-associated lymphoid tissue 1 (MALT1) による口腔癌細胞のケラチン
発現と増殖能の変化について
論文審査委員 (主査) 教授 坂下 英明
(副査) 教授 草間 薫
(副査) 教授 大森 喜弘
(副査) 教授 村本 和世

論文内容の要旨

Mucosa-associated lymphoid tissue 1 (MALT1) は、リンパ球系細胞で核外に発現し、NF- κ B を活性化することにより MALT 型リンパ腫の発症に影響を与えている。しかし、上皮系細胞における作用は不明であった。これまでの研究から、MALT1 は正常な口腔扁平上皮に発現し、低分化型口腔扁平上皮癌組織では発現が低下する。MALT1 の発現低下は、口腔扁平上皮癌患者の予後不良と相関関係があるが、癌進展における役割は全く分かっていない。

本研究では、口腔扁平上皮癌細胞株に MALT1 遺伝子を導入した MALT1 安定発現細胞株を用いて、MALT1 により発現量が変動するタンパク質をプロテオーム解析で同定するとともに、細胞増殖に対する作用について検討した。プロテオーム解析の結果、MALT1 によって発現量が変動したタンパク質のうち、4 種類がケラチンであった。MALT1 の発現に伴いケラチン 5/14 は減少し、ケラチン 8/18 が増加した。これらのケラチン分子種の変化は MALT1 濃度依存性であり、多くの口腔扁平上皮癌細胞株で共通に認められた。細胞増殖能の測定では、MALT1 は増殖を有意に低下させ、N 末端を欠失させた MALT1 は上昇させた。フローサイトメーターを使用した細胞周期についての検討では、MALT1 安定発現癌細胞で G1 期の細胞相が増加した。細胞周期の活性因子である cyclin D1 は、MALT1 により発現が抑制され、MALT1-siRNA によるノックダウンによりその発現が回復した。一方、サイクリン依存性リン酸化酵素阻害因子である p21^{Cip1} と p27^{Kip1} の発現は増加し、pRb のリン酸化は低下した。

以上の結果から、MALT1 は口腔扁平上皮癌細胞でケラチンの分子種を変化させ、G1 停止を引き起こすことにより細胞増殖を抑制することが明らかになった。

論文審査および試験結果の要旨

本論文は口腔扁平上皮癌細胞における MALT1 の機能を明らかにするため、MALT1 安定発現口腔扁平上皮癌細胞を用い、MALT1 が発現することで変動するタンパク質を解析することにより検討したものである。本論文の結果より、MALT1 が口腔扁平上皮癌細胞でケラチンの分子種を変化させ、細胞増殖を抑制する効果を持つことが明らかとなった。これは、口腔扁平上皮癌とケラチン分子種の関連性、および細胞増殖抑制機構の解明において極めて有用なものと考えられる。

本学大学院歯学研究科歯学専攻生 川本幸寛に対する最終試験は、2014年1月20日、主査 坂下英明教授、副査 大森喜弘教授、草間薫教授、村本和世教授の4名により行われた。論文審査並びに専攻学術に関し、口頭試問をもって実施し、合格と認めた。また、川本幸寛の語学試験は、大学院入試試験の外国語試験の合格をもって合格とした。よって、申請者 川本幸寛の本論文は、博士(歯学)の学位論文に値すると判断した。