

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 我妻 智博

主査 教授 松野 吉宏
審査担当者 副査 教授 佐邊 壽孝
副査 准教授 浜田 淳一
副査 教授 田中 伸哉

学位論文題名

不死化ヒトアストロサイトの腫瘍化における
アダプター分子 CRK の機能解析

アダプター分子 CRK は、スプライシングバリエーションとして CRKI (SH2-SH3) および CRKII (SH2-SH3-SH3) が存在し、脳腫瘍においては双方が過剰発現していることが報告されているが、それぞれが細胞の癌化にもたらす機能の相違については不明である。本研究では、不死化正常ヒトアストロサイトを用いて、分子生物学的手法により CRK の過剰発現がヒトアストロサイトの悪性化に与える影響を解析することを第一の目的とし、樹立した細胞を用い、本研究室独自の新規スクリーニング系で特異的阻害剤を探索することを第二の目的とした。まず、正常ヒトアストロサイトにおいて、CRKI の過剰発現は足場依存性および非依存性増殖能の両方を促進し、CRKII の過剰発現は細胞運動能を亢進するが、足場非依存性増殖能は抑制することを明らかにした。以上から、CRKI および CRKII は、正常ヒトアストロサイトにおいて明確に異なる機能を有していることを明らかにした。次いで、新規スクリーニング系を用いて CRK 特異的阻害剤候補として Jak3 inhibitor VI を同定した。審査員からグリオーマにおける CRK の発現量亢進の理由、免疫染色での CRKI または CRKII の識別、使用した基質、不死化における SV40ER の役割について指摘、参考文献についての誤認記載の指摘、CRK 阻害剤の毒性、CRK の組織部位における発現量の変動について質問があった。発表者はこれらの質問に対して、自らの研究結果や先行研究の研究成果に基づいて概ね妥当な回答を行い、また指摘のあった記述についても適切に修正が行われた。審査員は、本研究は不死化ヒトアストロサイトの腫瘍化におけるアダプター分子 CRK の機能解析に関する基盤的研究であると評価し、本学位審査は終了した。

この論文は、CRK が正常細胞に及ぼす発がん機構を解明する上で重要な知見を提示しており、腫瘍生物学のさらなる発展に寄与するものと期待される。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。